

PROCESS FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE 1-(FLUORO- OR  
TRIFLUOROMETHYL-SUBSTITUTED PHENYL)ETHYLAMINE AND  
PROCESS FOR PURIFYING SAME

5 BACKGROUND OF THE INVENTION

本発明は、医薬および農薬の重要中間体である光学活性 1-（フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル）エチルアミンの製造方法および精製方法に関する。

10 光学活性 1-（フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル）エチルアミンは、医薬および農薬の重要中間体である。該光学活性アミンの製造方法および精製方法として、以下の技術が報告されている。

例えば、トリフルオロメチル基が 2 つ置換した化合物である光学活性 1-（3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル）エチルアミンの製造方法に関しては、  
15 J. Am. Chem. Soc., 112, 5741(1990)に報告されており、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2039(1985)記載のオキシム誘導体の不斉還元を参考にして合成しているが、その化学収率および光学純度は、それぞれ 15%、71% ee (S) と低かった。

また、トリフルオロメチル基が 1 つ置換した化合物である光学活性 1-（2-トリフルオロメチルフェニル）エチルアミン（オルト-トリフルオロメチル体）の製造方法も上記の文献に報告されており、同様の手法で合成しているが、  
20 その化学収率および光学純度は、それぞれ 16%、76% ee (S) と低かった。

光学活性 1-（3-トリフルオロメチルフェニル）エチルアミン（メタ-トリフルオロメチル体）の製造方法は、特開平 9-278718 に報告されており、  
25 1-マンデル酸による光学分割を行っているが、析出したジアステレオマー塩の結晶の化学収率および光学純度は、それぞれ 45%、60% ee (S) と低かった（母液と結晶の洗浄液の化学収率および光学純度は、それぞれ 55%、50% ee (R) であった）。また、オルト-トリフルオロメチル体の場合と同様の手法でも合成されているが、その化学収率および光学純度は、それぞれ  
30 19%、87% ee (S) と低かった（J. Am. Chem. Soc., 112, 5741(1990)）。

光学活性 1-（4-トリフルオロメチルフェニル）エチルアミン（パラ-トリフルオロメチル体）の製造方法は、J. Am. Chem. Soc., 105, 1578(1983)に報告されており、1-N-アセチルロイシンによる光学分割において、析出した

ジアステレオマー塩の結晶を3回再結晶しているが、その化学収率および光学純度は、それぞれ19%、60% ee (S)と低かった。また、4-ピロリジノピリジンのプラナーキラル (planar-chiral) 誘導体を用いる非酵素的なエナンチオ選択的なアシル化反応によっても合成されており、  
5 (−)-Ph-PPY\*を用いることにより、未反応のS体が濃縮されることが報告されているが、その化学収率および光学純度は記載されていなかった (Chem. Commun., 2000, 119)。

光学活性1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン (パラフルオロ体) の製造方法は、Tetrahedron, 56, 6651(2000)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1339(2000)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 95(1978)に報告されており、  
10 それぞれ(S)-3',4'-methylenedioxy mandelic acid、(S)-2-naphthylglycolic acid、(+)-tartaric acid による光学分割を行っているが、これらの方法では、特別な分割剤を必要としたり、また分割効率が必ずしも高くなかった。

上述したように、従来の技術では、光学活性1-(フルオロまたはトリフル  
15 オロメチル置換フェニル)エチルアミンを高い光学純度で且つ収率良く製造することが出来なかった。

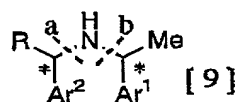
また、本発明の技術的背景として、光学活性N-(アルキルベンジリデン)- $\alpha$ -メチルベンジルアミン類の不斉還元と、それに引き続く加水素分解がある。

20 初めに、前者の不斉還元について述べる。このタイプのジアステレオ面選択的な1, 3-不斉還元の研究は比較的多く行われているが、本発明で対象とする一般式[3]で示される光学活性イミンを不斉還元する例は報告されておらず、ハイドライド還元剤を用いる不斉還元において、フッ素原子またはトリフル  
25 オロメチル基の置換位置および置換基数(n)がジアステレオ面選択性に与える影響は全く予想できず、対応する光学活性1-(フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル)エチルアミンの工業的製法として効率の良いものであるか否かについては不明であった。

関連する技術として、J. Fluorine Chem., 49, 67(1990)では、一般式[3]のRがフッ素原子でnが1でオルト位の光学活性イミンをラネーニッケル触媒  
30 を用いて水素雰囲気下で不斉還元を行う例が報告されているが、そのジアステレオ面選択性は37% deと極端に低く、効率の良い工業的製法ではなかった。

次に、後者の加水素分解について述べる。前述の不斉還元で得られる生成物は、一般式[9]

【化13】



〔式中、Rはアルキル基を表し、Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>はアリール基を表し、\*は不斉炭素を表す〕で示されるように、窒素原子に対して二つの同様なα-アルキルアラルキル基を持つことになり、一般的なキラル補助基の除去方法である加水素分解では、キラル補助基側（b）だけを選択的に切断することができず、これら一連の技術は一般的な光学活性α-アルキルベンジルアミン類の不斉合成法としては採用され難いものであった。

特に、本発明で対象とする一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンはアルキル基が共にメチル基であるため、切断箇所における立体的な嵩高さは殆ど同じである。このような場合、アリール基上の置換基の立体的または電子的な効果を利用して選択的に切断しなければならない。

例えば、DE3819438とTetrahedron Lett., 30, 317(1989)には、メトキシ基等の電子供与性基を複数もつAr<sup>2</sup>（上記の一般式〔9〕において、Rはメチル基、Ar<sup>1</sup>はフェニル基、立体化学はS-S）の場合、キラル補助基側（b）で完全な位置選択性で切断が起こることが報告されている（切断位置での選択性（a:b）は0:100）。

また、上記の特許（DE3819438）とJ. Fluorine Chem., 49, 67(1990)には、塩素またはフッ素の電子求引性基を2位（オルト位）にもつAr<sup>2</sup>（上記の一般式〔9〕において、Rはメチル基、Ar<sup>1</sup>はフェニル基、立体化学はS-S）の場合についても報告されており、この場合もキラル補助基側（b）で選択的に切断が起こることが報告されている。

しかしながら、2-フルオロ体（オルト-フルオロ体）をパラジウム/活性炭触媒の存在下、ギ酸アンモニウムで加水素分解する条件では、その切断位置での選択性（a:b）は、上記の電子供与性基をもつAr<sup>2</sup>の場合に比べ11:89と低下し、目的とする光学活性1-（2-フルオロフェニル）エチルアミンを高い化学純度で得るためには副生する（S）-α-メチルベンジルアミンをカラムクロマトグラフィーにより分離する必要があり、工業的製法として効率の良いものではなかった。また、該加水素分解をパラジウム/活性炭触媒の存在下、水素雰囲気で行う反応例も示されているが、開示された反応条件では、パラジウム金属の使用量が2重量%と極めて多く、水素圧も180bar

と極めて高く、工業的製法として採用可能な反応条件ではなかった。

本発明で対象とする一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンの加水素分解は報告されておらず、フッ素原子またはトリフルオロメチル基の置換位置および置換基数（ $n$ ）が切断位置での選択性（ $a : b$ ）に与える影響は予想できず、また、工業的製法として採用可能な反応条件で対応する光学活性1-（フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル）エチルアミンに効率良く変換できるか否かについても不明であった。つまり、2位（オルト位）は切断位置に最も近接しており、立体的または電子的な影響を最も与え易い置換位置であるにも拘わらず、工業的製法として採用可能な加水素分解の条件では、切断位置での選択性（ $a : b$ ）は低く、このことを考慮すると、フッ素原子またはトリフルオロメチル基の置換位置が切断位置から離れるに従い、選択性がさらに低下することが予想され、特に、本発明で対象とする一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンの内、 $n$ が1で3位（メタ位）または4位（パラ位）の化合物では切断位置での選択性（ $a : b$ ）が殆ど期待できず、対応する光学活性1-（フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル）エチルアミンの工業的製法として効率の良いものであるか否かについては不明であった。

上述したように従来の技術では、光学活性1-（フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル）エチルアミンを高い光学純度で工業的に簡便で且つ効率良く得ることができなかった。

## 20 SUMMARY OF THE INVENTION

本発明の目的は、高い光学純度の光学活性1-（フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル）エチルアミンを工業的に簡便で且つ効率良く得られる製造方法および精製方法を提供することである。

本発明者等は、上記の課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニルメチルケトンと光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することにより得られる光学活性イミンをハイドライド還元剤、特に水素化ホウ素ナトリウムを用いて不斉還元することにより、高いジアステレオ面選択性で光学活性二級アミンに変換し、該二級アミン、またはその無機酸または有機酸の塩を加温下で加水素分解することにより、金属触媒の使用量と水素圧を著しく低下でき、且つ完全な切断位置での選択性で反応が進行することを明らかにした。具体的には、40℃以上の加温下、金属換算で0.5重量%以下のⅧ族の金属触媒、特にパラジウム触媒を用いて2 MPa以下の水素雰囲気下で加水素分解することにより、光学活性1-（フルオロまたはト

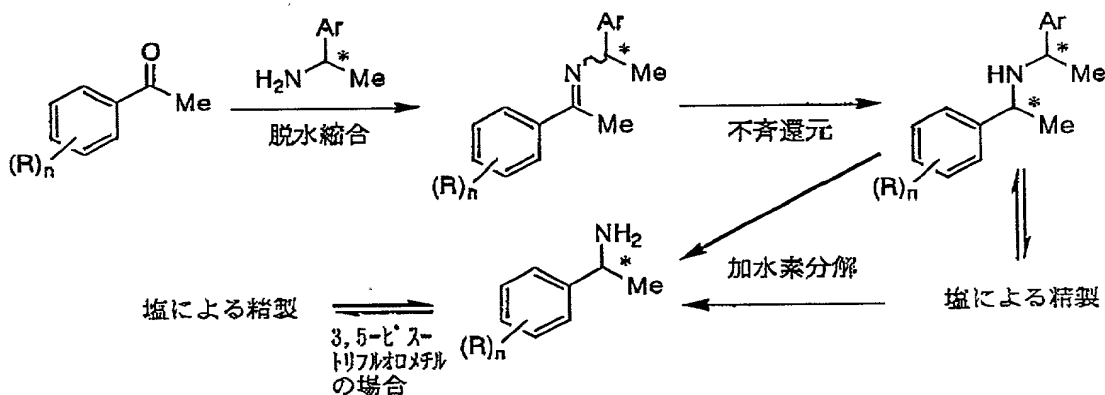
リフルオロメチル置換フェニル) エチルアミンが高い光学純度で工業的に簡便で且つ効率良く製造できることを見出した。

また、不斉還元で得られる合成中間体の光学活性二級アミン、または目的化合物の一つである光学活性 1- (3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル) エチルアミンを無機酸または有機酸、特に塩酸、臭化水素酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、光学活性マンデル酸または光学活性酒石酸の塩にして再結晶精製することにより、光学活性 1- (フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル) エチルアミンがさらに高い光学純度に工業的に簡便で且つ効率良く精製できることを見出し、本発明に至った。

10 本発明の方法は、次のスキーム 1 で表される。

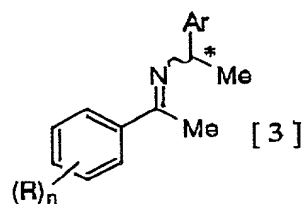
【化 1 4】

スキーム 1



すなわち、本発明は、一般式 [3]

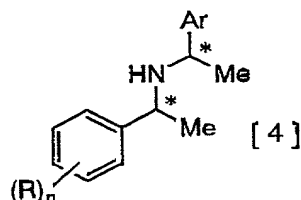
15 【化 1 5】



【式中、Rはフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、Rがフッ素原子でnが1でオルト位を除く】

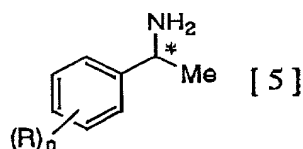
く。Arはフェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は不斉炭素を表す]で示される光学活性イミンをハイドライド還元剤を用いて不斉還元することにより、一般式[4]

【化16】



[式中、Rはフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、Rがフッ素原子でnが1でオルト位を除く。Arはフェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は不斉炭素を表す]で示される光学活性二級アミンに変換し、該二級アミン、またはその無機酸または有機酸の塩を加水素分解することにより、一般式[5]

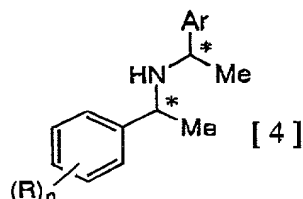
【化17】



[式中、Rはフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、Rがフッ素原子でnが1でオルト位を除く。\*は不斉炭素を表す]で示される光学活性1-(フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル)エチルアミンを製造する方法である。

また、本発明は、一般式[4]

【化20】

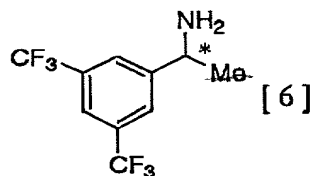


[式中、Rはフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、Rがフッ素原子でnが1でオルト位を除く。Arはフェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は不斉炭素

を表す] で示される光学活性二級アミンを無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することを特徴とする精製方法である。

また、本発明は、式 [6]

【化 2 1】

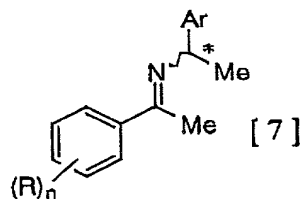


5

[式中、\*は不斉炭素を表す] で示される光学活性 1-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル) エチルアミンを無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することを特徴とする精製方法である。

また、本発明は、一般式 [7]

10 【化 2 2】

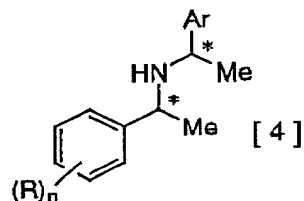


[式中、Rはフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、Rがフッ素原子でnが1でオルト位およびパラ位を除く。Arはフェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、

15 \*は不斉炭素を表す] で示される光学活性イミンである。

また、本発明は、一般式 [4]

【化 2 3】

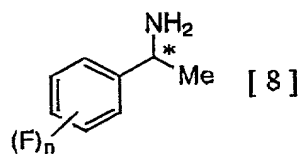


20 [式中、Rはフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、Rがフッ素原子でnが1でオルト位を除く。Arはフェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は不斉炭素

を表す] で示される光学活性二級アミンである。

また、本発明は、一般式 [8]

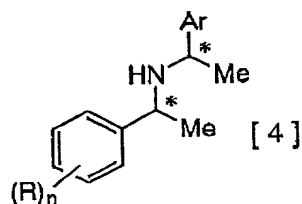
【化24】



- 5 [式中、 $n$ は1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、 $n$ が1でオルト位およびパラ位を除く。 $*$ は不斉炭素を表す] で示される光学活性1-(フルオロ置換フェニル)エチルアミンである。

また、本発明は、一般式 [4]

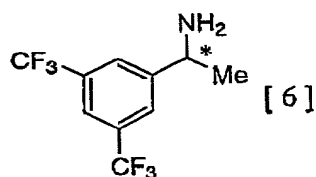
【化25】



- 10 [式中、 $R$ はフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、 $n$ は1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、 $R$ がフッ素原子で $n$ が1でオルト位を除く。 $Ar$ はフェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、 $*$ は不斉炭素を表す] で示される光学活性二級アミンの無機酸または有機酸の塩である。

- 15 また、本発明は、式 [6]

【化26】



[式中、 $*$ は不斉炭素を表す] で示される光学活性1-(3,5-ビスートリフルオロメチルフェニル)エチルアミンの無機酸または有機酸の塩である。

- 20 また、本発明は、有機酸がp-トルエンスルホン酸、光学活性マンデル酸または光学活性酒石酸からなる上記の塩である。



## DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

以下、本発明の光学活性 1-（フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル）エチルアミンの製造方法および精製方法について詳細に説明する。

5 本発明によって、医薬および農薬の重要中間体である光学活性 1-（フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル）エチルアミンを高い光学純度で工業的に簡便で且つ効率良く得られる。

10 本発明の製造方法は、フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニルメチルケトンと光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することにより光学活性イミンを製造する過程（第一過程）、該イミンをハイドライド還元剤を用いて不斉還元することにより光学活性二級アミンを製造する過程（第二過程）および該二級アミン、またはその無機酸または有機酸の塩を加水素分解することにより光学活性 1-（フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル）エチルアミンを製造する過程（第三過程）の三過程よりなる。

15 本発明の第一過程において、一般式〔3〕で示される光学活性イミンを以下の方法により工業的に効率良く製造することができる。

すなわち、一般式〔1〕で示されるフルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニルメチルケトンと一般式〔2〕で示される光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することにより製造することができる。

20 一般式〔1〕で示されるフルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニルメチルケトンとしては、3-フルオロフェニルメチルケトン、4-フルオロフェニルメチルケトン、2, 3-ジフルオロフェニルメチルケトン、2, 4-ジフルオロフェニルメチルケトン、2, 5-ジフルオロフェニルメチルケトン、2, 6-ジフルオロフェニルメチルケトン、3, 4-ジフルオロフェニルメチルケトン、3, 5-ジフルオロフェニルメチルケトン、2, 3, 4-トリフルオロフェニルメチルケトン、3, 4, 5-トリフルオロフェニルメチルケトン、2, 4, 5-トリフルオロフェニルメチルケトン、2, 3, 5-トリフルオロフェニルメチルケトン、2, 3, 6-トリフルオロフェニルメチルケトン、2, 4, 6-トリフルオロフェニルメチルケトン、2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニルメチルケトン、2, 4, 5, 6-テトラフルオロフェニルメチルケトン、3, 4, 5, 6-テトラフルオロフェニルメチルケトン、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニルメチルケトン、2-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、3-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、4-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、2, 3-ビス-トリフルオロメチルフェニル

メチルケトン、2, 4-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、2, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、2, 6-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、3, 4-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、  
5 2, 3, 4-トリス-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、3, 4, 5-トリス-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、2, 4, 5-トリス-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、2, 3, 5-トリス-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、2, 3, 6-トリス-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、2, 4, 6-トリス-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、2, 3, 5, 6-テトラキス-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、2, 4, 5, 6-テトラキス-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン、3, 4, 5, 6-テトラキス-トリフルオロメチルフェニルメチルケトンが挙げられる。

一般式〔2〕で示される光学活性一級アミンとしては、1-フェニルエチルアミン、1-1'-ナフチルエチルアミン、1-2'-ナフチルエチルアミン  
15 が挙げられる。その中でも、1-フェニルエチルアミンおよび1-2'-ナフチルエチルアミンが好ましく、特に、1-フェニルエチルアミンがより好ましい。また、該一級アミンにはR体またはS体が存在するため、それから誘導される一般式〔3〕で示される光学活性イミンにもR体またはS体が存在するが、  
20 これらの鏡像体は目的とする生成物の絶対配置に応じて適宜使い分ければよい。

一般式〔2〕で示される光学活性一級アミンの使用量は、通常は一般式〔1〕で示されるフルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニルメチルケトンに対して、1モル当量以上使用すればよく、1~10モル当量が好ましく、特に、1~5モル当量がより好ましい。

25 本反応は、一般式〔1〕で示されるフルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニルメチルケトンと一般式〔2〕で示される光学活性一級アミンの脱水縮合であるため、酸性条件下、副生する水を除きながら反応を行う。好ましくは、水と混和せず、水よりも比重が小さく、水と共沸する溶媒を用いて、還流条件下、ディーン・スターク管で副生する水を除く。

30 反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレンおよびメシチレン等の芳香族炭化水素系が好ましく、特に、トルエンがより好ましい。これらの反応溶媒は、単独または組み合わせて用いることができる。

反応溶媒の使用量は、理論的に副生する水の量を共沸除去できるだけの溶媒

量を必要とするが、ディーン・スターク管を用いることにより使用量を極端に減らすことができる。

酸触媒としては、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸、塩酸、硫酸、リン酸、塩化亜鉛、四塩化チタン等の無機酸が挙げられる。その中でも、p-トルエンスルホン酸、硫酸および塩化亜鉛が好ましく、特に、p-トルエンスルホン酸および塩化亜鉛がより好ましい。

酸触媒の使用量は、一般式〔1〕で示されるフルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニルメチルケトンに対して、触媒量使用すればよく、0.001~0.9モル当量が好ましく、特に、0.005~0.5モル当量がより好ましい。

温度条件は、使用する溶媒と水の共沸温度から溶媒の沸点までの範囲で行なうことができ、特に、使用する溶媒の沸点付近がより好ましい。

第一過程の後処理においては、反応終了後、通常の後処理操作を行うことにより、粗生成物を得ることができる。粗生成物は、必要に応じて、活性炭、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行い、目的の一般式〔3〕で示される光学活性イミンを高い化学純度で得ることができる。

また、本発明の第二過程において、一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンを以下の方法により工業的に効率良く製造することができる。

すなわち、第一過程で製造した一般式〔3〕で示される光学活性イミンをハイドライド還元剤を用いて不斉還元することにより製造することができる。

ハイドライド還元剤としては、(i-Bu)<sub>2</sub>AlH、(i-Bu)<sub>3</sub>Al、[2,6-(t-Bu)<sub>2</sub>-4-MePh]Al(i-Bu)<sub>2</sub>、LiAlH<sub>4</sub>、LiAlH(OMe)<sub>3</sub>、LiAlH(O-i-Bu)<sub>3</sub>、NaAlH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等のアルミニウムハイドライド系、ジボラン、BH<sub>3</sub>·THF、BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>、BH<sub>3</sub>·NMe<sub>3</sub>、9-BBN、NaBH<sub>4</sub>、NaBH<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>Cl<sub>3</sub>、LiBH<sub>4</sub>、Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、Ca(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、Li<sup>n</sup>-BuBH<sub>3</sub>、NaBH(OMe)<sub>3</sub>、NaBH(OAc)<sub>3</sub>、NaBH<sub>3</sub>CN、Et<sub>4</sub>NBH<sub>4</sub>、Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>、(n-Bu)<sub>4</sub>NBH<sub>3</sub>CN、(n-Bu)<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>、Li(s-Bu)<sub>3</sub>BH、K(s-Bu)<sub>3</sub>BH、LiSi<sub>3</sub>a<sub>3</sub>BH、KSi<sub>3</sub>a<sub>3</sub>BH、LiEt<sub>3</sub>BH、KPh<sub>3</sub>BH、(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>CuBH<sub>4</sub>、ThxBH<sub>2</sub>、Si<sub>2</sub>a<sub>2</sub>BH、カテコールボラン、IpcBH<sub>2</sub>、Ipc<sub>2</sub>BH等のホウ素ハイドライド系、Et<sub>3</sub>SiH、PhMe<sub>2</sub>SiH、Ph

$\text{SiH}_2$ 、 $\text{PhSiH}_3$ — $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 等のケイ素ハイドライド系等が挙げられる。その中でも、 $\text{LiAlH}_4$ 、ジボラン、 $\text{NaBH}_4$ および $\text{LiBH}_4$ が好ましく、特に、 $\text{NaBH}_4$ がより好ましい。これらのハイドライド還元剤は、

- 5     ハイドライド還元剤の使用量は、通常は一般式〔3〕で示される光学活性イミンに対して、0.25モル当量以上使用すればよく、0.25～10モル当量が好ましく、特に、0.25～7モル当量がより好ましい。

- 10     反応溶媒としては、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*c*-ヘキサン、*n*-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、ジオキサン等のエーテル系、酢酸エチル、酢酸*n*-ブチル等のエステル系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール等のアルコール系、
- 15     酢酸、プロピオン酸、酪酸等のカルボン酸系等が挙げられる。その中でも、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、メタノール、エタノール、*i*-プロパノールが好ましく、特に、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、*i*-プロパノールがより好ましい。これらの反応溶媒は、単独または組み合わせて用いることができる。

- 20     温度条件は、 $-100 \sim 100^\circ\text{C}$ であり、 $-80 \sim 80^\circ\text{C}$ が好ましく、特に、 $-60 \sim 60^\circ\text{C}$ がより好ましい。

- 25     第二過程の後処理においては、反応終了後、通常の後処理操作を行うことにより、粗生成物を得ることができる。粗生成物は、必要に応じて、活性炭、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行い、目的の一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンを高い化学純度で得ることができる。

また、この段階で一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンを無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することにより、光学活性1-(フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル)エチルアミンをさらに高い光学純度で得ることができる。精製方法については後述する。

- 30     また、本発明の第三過程において、一般式〔5〕で示される光学活性1-(フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル)エチルアミンを以下の方法により工業的に効率良く製造することができる。

すなわち、第二過程で製造した一般式〔4〕で示される光学活性二級アミン、

またはその無機酸または有機酸の塩を40℃以上の加温下、金属換算で0.5重量%以下のⅧ族の金属触媒を用いて2MPa以下の水素雰囲気下で加水素分解することにより製造することができる。

Ⅷ族の金属触媒としては、酸化白金、白金/活性炭、白金黒等の白金触媒、  
5 還元ニッケル、ラネーニッケル、白金付きラネーニッケル等のニッケル触媒、  
ラネーコバルト等のコバルト触媒、酸化ルテニウム、ルテニウム/活性炭等の  
ルテニウム触媒、ロジウム/活性炭、ロジウム/アルミナ、ロジウム-酸化白  
金等のロジウム触媒、イリジウム黒等のイリジウム触媒、パラジウム/活性炭、  
10 水酸化パラジウム、パラジウム黒、パラジウム/硫酸バリウム、パラジウム/  
炭酸ストロンチウム、パラジウム/炭酸カルシウム、パラジウム/炭酸カルシ  
ウム-二酢酸鉛、パラジウム/硫酸バリウム-キノリン、パラジウム/アルミ  
ナ、パラジウムスポンジ、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウムアセ  
チルアセトナート、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、テトラキス  
15 (トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロ[ビス(トリフェニルホス  
フィン)]パラジウム、ジクロロ[ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン]パ  
ラジウム、ジクロロ[ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム、ジ  
クロロ[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]パラジウム、ジク  
ロロ[1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン]パラジウム、ジクロロ  
20 (1,5-シクロオクタジエン)パラジウム、ジクロロ[ビス(ベンゾニトリ  
ル)]パラジウム、ジクロロ[ビス(アセトニトリル)]パラジウム、酢酸[ビ  
ス(トリフェニルホスフィン)]パラジウム等のパラジウム触媒等が挙げられ  
る。その中でも、白金触媒、ロジウム触媒およびパラジウム触媒が好ましく、  
特に、白金/活性炭、ロジウム/活性炭およびパラジウム/活性炭がより好ま  
25 しい。これらのⅧ族の金属触媒は、単独または組み合わせて用いることができ  
る。金属を担体に担持させた触媒を用いる場合、その担持量は、0.1~50  
重量%であり、0.5~30重量%が好ましく、特に、1~20重量%がより  
好ましい。また、取り扱いの安全性を高めるために、または金属表面の酸化を  
防ぐために、水、鉱油等にかからませたものを使うこともできる。

Ⅷ族の金属触媒の使用量は、通常は一般式[4]で示される光学活性二級ア  
30 ミン、またはその無機酸または有機酸の塩に対して、金属換算で0.5重量%  
以下であり、0.001~0.4重量%が好ましく、特に、0.005~0.  
3重量%がより好ましい。

水素の使用量は、通常は一般式[4]で示される光学活性二級アミン、また

はその無機酸または有機酸の塩に対して、1モル当量以上使用すればよいが、通常は反応系を水素雰囲気下で行うため大過剰使用する。

水素圧は、2MPa以下であり、0.01~1.5MPaが好ましく、特に、0.05~1MPaがより好ましい。

- 5 反応溶媒としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、c-ヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、ジオキサン等のエーテル系、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル系、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール等のアルコール系、酢酸、プロピオン酸、酪酸等のカルボン酸系、塩酸、硫酸、臭化水素酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の酸性水溶液、水等が挙げられる。その中でも、トルエン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、i-プロパノール、酢酸、塩酸水溶液が好ましく、特に、メタノール、エタノール、i-プロパノール、塩酸水溶液がより好ましい。これらの
- 10 反応溶媒は単独または組み合わせて用いることができる。

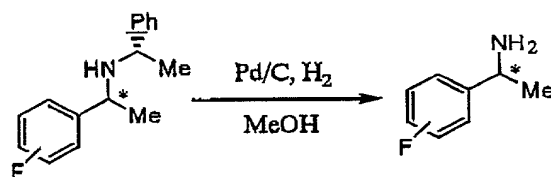
15 温度条件は、40℃以上であり、40~200℃が好ましく、特に、40~150℃がより好ましい。

- 20 第三過程の後処理においては、反応終了後、通常の後処理操作を行うことにより、粗生成物を得ることができる。粗生成物は、必要に応じて、活性炭、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行い、目的の一般式〔5〕で示される光学活性1-(フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル)エチルアミンを高い化学純度で得ることができる。

また、本発明は、一般式〔6〕、〔4〕、または〔7〕で示される化合物の立体化学が、R体またはS体である上記の化合物である。

- 25 本加水素分解において加温条件が金属触媒の使用量や水素圧よりも重要なファクターであることを参考例1、2、および実施例24、25、26で明らかにした。これらの結果を次の表1にまとめた(run 2、3、4、5、6は、それぞれ、参考例1、2、実施例24、実施例25、実施例26の結果に対応)。

【表 1】



run	sub. (a. c. <sup>2*</sup> )	M (mol/l)	Pd/C (wt.% as Pd)	H <sub>2</sub> (MPa)	temp. (°C)	additive (ratio vs. MeOH)	time (h)	conv. (%) (a : b <sup>4*</sup> )
1*	o-F体 (S)	0.01	2	18	25	AcOH (1/3)	-	94 <sup>5*</sup> (-)
2	p-F体 (S,R mixture) <sup>3*</sup>	0.01	2	7 → 3	25	AcOH (1/3)	21	43 (1 : 99)
3	p-F体 (S,R mixture) <sup>3*</sup>	0.01	2	7 → 5.5	25	AcOH (1/3)	21	72 (1 : 99)
4	p-F体 (S,R mixture) <sup>3*</sup>	1	0.123	0.5	60	non	21	73 (1 : 99)
5	p-F体 (S,R mixture) <sup>3*</sup>	1	0.05	0.5	100	non	21	84 (1 : 99)
6	p-F体 (S,R mixture) <sup>3*</sup>	1	0.075	0.8	60	non	21	72 (1 : 99)

\*DE3819438の実施例, <sup>2\*</sup> absolute configuration, <sup>3\*</sup>S : R = 93 : 7, <sup>4\*</sup>切断位置での選択性, <sup>5\*</sup>収率

- 5 また、この段階で目的化合物の一つである式〔6〕で示される光学活性1-  
(3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミンを無機酸または  
有機酸の塩にして再結晶精製することにより、さらに高い光学純度で得ること  
ができる。精製方法については後述する。

次に本発明のもう一つの形態である精製方法について詳細に説明する。

- 10 本発明の精製方法は、不斉還元で得られる合成中間体の光学活性二級アミン  
を無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製する過程（第四過程）および目的  
化合物の一つである光学活性1- (3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)  
エチルアミンを無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製する過程（第五  
過程）の二過程よりなる。

- 15 本発明の第四過程において、一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンを

以下の方法により工業的に効率良く精製することができる。

すなわち、第二過程で製造した一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンを無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することができる。

一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンのArとしては、フェニル基、  
5 1-ナフチル基、2-ナフチル基が挙げられる。その中でも、フェニル基および2-ナフチル基が好ましく、特に、フェニル基がより好ましい。

一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンの\*は、不斉炭素を表し、その立体化学にはR-R体、S-R体、R-S体またはS-S体の組み合わせがあり（ハイフンの前に示した絶対配置は、1-（フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル）エチル基側の絶対配置を表し、ハイフンの後に示した絶対配置は、キラル補助剤である $\alpha$ -アリアルエチル基側の絶対配置を表し、通常、  
10 98% ee以上のR体またはS体のキラル補助剤を用いる）、そのジアステレオマー過剰率が10% de以上のものを用いることができる。

無機酸としては、炭酸、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、沃化水素酸、リン酸、  
15 ほう酸、過塩素酸等が挙げられる。その中でも、塩酸、臭化水素酸がより好ましい。

有機酸としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロヘキサンカルボン酸、オクタン酸、フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸等の脂肪族カルボン酸類、クロロ酢酸、  
20 ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、フルオロ酢酸、ジフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロモ酢酸、ヨード酢酸、2-クロロプロピオン酸、3-クロロプロピオン酸等のハロアルキルカルボン酸類、アクリル酸、クロトン酸、シトラコン酸、マレイン酸、フマル酸、cisまたはtrans-ケイ皮酸等の不飽和カルボン酸類、安息香酸、o, mまたはp-トルイル酸、o, mまたはp-フルオロ安息香酸、o, mまたはp-クロロ安息香酸、o, mまたはp-プロモ安息香酸、o, mまたはp-ヨード安息香酸、o, mまたはp-ヒドロキシ安息香酸、o, mまたはp-アニス酸、o, mまたはp-アミノ安息香酸、o, mまたはp-ニトロ安息香酸、o, mまたはp-シアノ安息香酸、o, mまたはp-ベンゼンジカルボン酸（フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸）、 $\alpha$ ,  
25  $\beta$ または $\gamma$ -ピコリン酸、2, 6-ピリジンジカルボン酸、1または2-ナフトエ酸等の芳香族カルボン酸類、メタンスルホン酸、クロロメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-フェノールスルホン酸等のスルホン酸類、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、  
30



ジベンゾイル酒石酸、2-フェニルプロピオン酸、マンデル酸、カンファー酸、シス-2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸等の光学活性カルボン酸類、フェニルエタンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の光学活性スルホン酸類、2, 2'-(1, 1'-ビナフチル)リン酸等の光学活性リン酸類、  
5 4-アミノ酪酸、フェニルグリシン、アスパラギン酸等の光学活性アミノ酸類、ピログルタミン酸、N-アセチル-3, 5-ジプロモ-チロシン、N-アシル-フェニルアラニン、N-アシル-アスパラギン酸、N-アシルグルタミン酸、N-アシルプロリン等の光学活性N-アシルアミノ酸類(N-アシル基としては、アセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、ベンゼンスル  
10 ホニル基、p-トルエンスルホニル基等を表す)、その他の有機酸としては、ギ酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、シアノ酢酸、クエン酸、グリコール酸、グリオキシル酸、ビルビン酸、レブリン酸、オキサロ酢酸、メルカプト酢酸、フェノキシ酢酸、ピクリン酸等が挙げられる。光学活性カルボン酸類、光学活性スルホン酸類、光学活性リン酸類、光学活性アミ  
15 ノ酸類または光学活性N-アシルアミノ酸類には、R体またはS体が存在するが、これらの鏡像体は適宜使い分ければよい。その中でも、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、光学活性マンデル酸がより好ましい。

無機酸または有機酸の使用量は、一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンに対して、0.3モル当量以上使用すればよく、0.3~5モル当量が好ま  
20 しく、特に、0.3~3モル当量がより好ましい。

塩の調製方法は、一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンと無機酸または有機酸の組み合わせにより適宜決めればよく、通常、再結晶溶媒に該二級アミンと無機酸または有機酸を直接加え混合することにより、またはそれぞれの  
溶液を予め準備し溶液同士を混合することにより調製することができる。

25 再結晶溶媒としては、一般式〔4〕で示される光学活性二級アミン、無機酸または有機酸、またはこれらから形成される塩と反応しないものであれば特に制限はなく、精製前のジアステレオマー過剰率、または目標とする精製後のジ  
30 アステレオマー過剰率および回収率等により適宜決めればよい。かかる再結晶溶媒としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、c-ヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシ  
チレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロ  
ロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、  
1-ブチルメチルエーテル、1, 4-ジオキサン等のエーテル系、アセトン、

メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系、水等が挙げられる。その中でも、n-ヘキサン、  
5 n-ヘプタン、トルエン、塩化メチレン、t-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノールがより好ましい。これらの再結晶溶媒は単独または組み合わせて用いることができる。

再結晶溶媒の使用量は、精製前の塩が、熱時、完全にまたは部分的に溶解する  
10 範囲であれば特に制限はなく、精製前のジアステレオマー過剰率、または目標とする精製後のジアステレオマー過剰率および回収率等により適宜決めればよい。通常、一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンの塩に対して、1容量以上使用すればよく、1~100容量が好ましく、特に、1~50容量がより好ましい。

再結晶操作においては、種結晶を添加することにより、円滑に且つ効率良く結晶を析出させることができる。用いられる種結晶の使用量としては、精製前の塩に対して、1/10~1/10000重量の添加が好ましく、特に、1/  
15 20~1/5000重量の添加がより好ましい。

温度条件は、使用する溶媒の沸点および凝固点により適宜決めることができ、  
20 通常、室温（25℃）から再結晶溶媒の沸点付近の温度で、精製前の塩を溶解させ、-40~80℃で結晶を析出させることができる。

再結晶操作においては、析出した結晶のジアステレオマー過剰率が向上するため、析出した結晶を濾過等で回収することにより、高い純度の一般式〔4〕  
25 で示される光学活性二級アミンの塩を得ることができる。また、再結晶操作を繰り返すことにより、さらに高い純度のものを得ることができる。得られた塩を、そのまま、またはアルカリ性水溶液で遊離塩基にした後で、加水素分解することにより、ラセミ化することなく、目的とする光学活性1-（フルオロ  
30 またはトリフルオロメチル置換フェニル）エチルアミンを高い光学純度で得ることができる。但し、塩のままで加水素分解を行った場合には、目的とする光学活性1-（フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル）エチルアミンが対応する無機酸または有機酸の塩で得られるため、反応終了後、アルカリ性水溶液で中和し、有機溶媒で抽出することにより、該光学活性アミンを遊離塩基として回収することができる。また、得られた該光学活性アミンの粗生成物

は、必要に応じて、活性炭、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等により、精製することができる。

また、本発明の第五過程において、式〔6〕で示される光学活性 1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミンを以下の方法により工業的に効率良く精製することができる。

すなわち、第三過程で製造した式〔6〕で示される光学活性 1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミンを無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することができる。

式〔6〕で示される光学活性 1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミンの\*は、不斉炭素を表し、その立体化学にはR体またはS体があり、そのエナンチオマー過剰率が10%以上のものであることを用いることができる。

無機酸または有機酸としては、第四過程で示したものが挙げられる。その中でも、p-トルエンスルホン酸、光学活性マンデル酸、光学活性酒石酸がより好ましい。

また、無機酸または有機酸の使用量、塩の調製方法、再結晶溶媒、再結晶溶媒の使用量、種結晶の添加、温度条件は、第四過程で示したものと同一である。但し、"一般式〔4〕で示される光学活性二級アミン"、"ジアステレオマー過剰率"という文言をそれぞれ式〔6〕で示される光学活性 1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン"、"エナンチオマー過剰率"に読み替える。

再結晶操作においては、析出した結晶のエナンチオマー過剰率が向上するため、析出した結晶を濾過等で回収することにより、高い純度の式〔6〕で示される光学活性 1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミンの塩を得ることができる。また、再結晶操作を繰り返すことにより、さらに高い純度のものを得ることができる。得られた塩を、アルカリ性水溶液で中和し、有機溶媒で抽出することにより、該光学活性アミンを遊離塩基として回収することができる。また、得られた該光学活性アミンの粗生成物は、必要に応じて、活性炭、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等により、精製することができる。

【実施例】 以下、実施例により、本発明の実施の形態を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

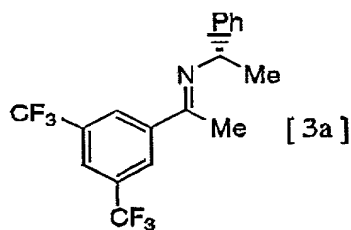
実施例および参考例に示した変換率、切断位置での選択性 (a : b)、ジアステレオマー比または光学純度は、キラルGC (CP-Chirasil-Dex CB) により決定した。

【実施例1-9】 3, 5-ビスートリフルオロメチル置換体

5 【実施例1】 第一過程：脱水縮合

トルエン 100 ml に、3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニルメチルケトン 10 g (39.06 mmol, 1 eq)、(S)-1-フェニルエチルアミン 4.96 g (41.02 mmol, 1.05 eq) と p-トルエンスルホン酸・一水和物 0.37 g (1.95 mmol, 0.05 eq) を溶解し、24時間加熱還流し、副生する水をディーン・スターク管で除いた。反応終了液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【化27】



15

で示される光学活性イミン (3a) の粗生成物を定量的に得た。粗生成物はさらに精製を行わず不斉還元を用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>): 1.55 (d, 6.4 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.87 (q, 6.4 Hz, 1H), 7.24 (t, 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, 7.8 Hz, 2H), 7.45 (d, 7.8 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.38 (s, 2H).

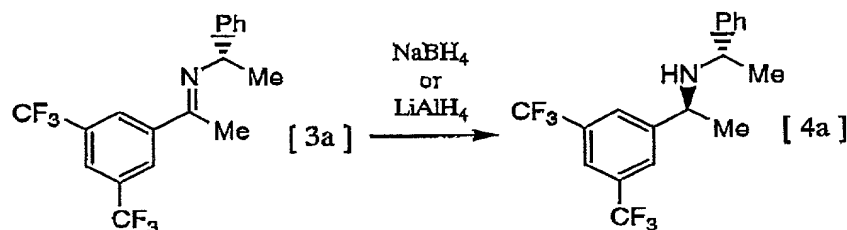
20 【実施例2-8】 第二過程：不斉還元

(代表的な実験操作)

各種アルコールまたはテトラヒドロフラン 5 ml に、実施例1で製造した光学活性イミン (3a) 359 mg (1 mmol, 1 eq) を溶解し、設定温度に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム 38 mg または水素化リチウムアルミニウム 38 mg (1 mmol, 1 eq) を加え、所定時間攪拌した。反応終了液に、0.1 N 塩酸を加えて反応を終了させ、酢酸エチルで抽出、0.5

N水酸化ナトリウムで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮、真空乾燥し、光学活性二級アミン(4a)の粗生成物を得た。粗生成物の変換率とジアステレオマー比はキラルGCにより決定した。各実施例の反応条件と結果を表2にまとめた。

5 【表2】



実施例	反応溶媒	ハイドライド還元剤	反応温度(℃)	反応時間(h)	変換率(%)	ジアステレオマー比(S-S:R-S)
2	メタノール	NaBH <sub>4</sub>	0	2	100	5.4 : 1
3	i-プロパノール	NaBH <sub>4</sub>	0	3	100	7.2 : 1
4	i-プロパノール	NaBH <sub>4</sub>	-40	1	91	6.6 : 1
5	エタノール	NaBH <sub>4</sub>	室温	20	100	5.7 : 1
6	エタノール	NaBH <sub>4</sub>	-10	2	100	6.9 : 1
7	エタノール	NaBH <sub>4</sub>	-40	4	100	7.8 : 1
8	テトラヒドロフラン	LiAlH <sub>4</sub>	室温	14	47	2.1 : 1

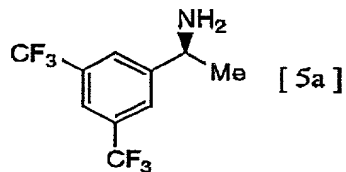
10 <sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (d, 6.5Hz, 3H), 1.29 (d, 6.4Hz, 3H), 1.58 (br, 1H), 3.39 (q, 6.5Hz, 1H), 3.65 (q, 6.4Hz, 1H), 7.05-7.44 (m, 5H), 7.70 (s, 2H), 7.76 (s, 1H).

【実施例9】 第三過程:加水素分解

15 エタノール 2mlに、実施例7で製造した光学活性二級アミン(4a)の粗生成物 181mg (0.5mmol)と5%パラジウム/活性炭(50重量%含水) 18mg (0.25重量%)を加え、水素圧を0.2MPaに設定し、55℃で12時間撹拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾

5 乾燥し、下記式

【化28】



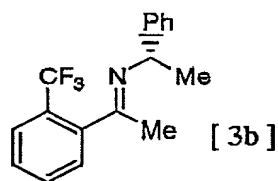
で示される光学活性1-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン(5a)の粗生成物96mgを得た。収率は75%であった。粗生成物の変換率、切断位置での選択性(前述のa:b)と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ99%、a:b=1:99、76%eeであった。

【実施例10-12】 2-トリフルオロメチル置換体

【実施例10】 第一過程:脱水縮合

- 10 トルエン 27mlに、2-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン 5.02g (26.70mmol, 1eq)、(S)-1-フェニルエチルアミン 3.67g (30.33mmol, 1.14eq)と塩化亜鉛 0.55g (4.04mmol, 0.15eq)を溶解し、43.5時間加熱還流し、副生する水をディーン・スターク管で除いた。反応終了液を5%水酸化ナトリウム水溶液で1回、1.5N塩化アンモニウム水溶液で3回、水で1回洗浄した。回収有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式
- 15

【化29】



- 20 で示される光学活性イミン(3b)の粗生成物6.64gを得た。粗生成物の変換率は、キラルGCにより決定し、77%であった。粗生成物は、<sup>1</sup>Hおよび<sup>19</sup>F-NMRより、アトロプ異性を含め3つの異性体の混合物であることを確認した。粗生成物は、未反応の2-トリフルオロメチルフェニルメチルケトンを除くため蒸留精製を実施し、精製品3.97g(収率51%)を得た。蒸留精製の前後で異性体比に変化が認められた。GC純度と異性体比の結果を表3にまとめた。
- 25

【表3】

	GC純度 (%)	異性体の <sup>19</sup> F-NMRケミカルシフト (ppm)		
		103.7	102.0	101.9
蒸留前 (粗生成物)	76.9	2.55	: 2.47	: 1
蒸留後 (精製品)	99.5	1.09	: 1.95	: 1

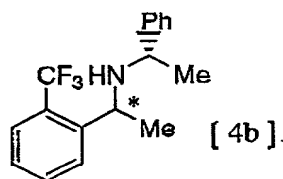
沸点 116-118℃/2mmHg

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (d, 6.4Hz) & 1.42 (d, 6.4Hz) & 1.56 (d, 6.4Hz) / トータルで3H, 2.20 (s) & 2.32 (s) & 2.34 (s) / トータルで3H, 4.06 (q, 6.4Hz) & 4.08 (d, 6.4Hz) & 4.81 (d, 6.4Hz) / トータルで1H, 6.70-7.80 (m, 9H).
- 10 <sup>19</sup>F-NMR (C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub>): 103.7, 102.0, 101.9.

【実施例11】 第二過程: 不斉還元

- メタノール 4ml に、実施例10で製造した光学活性イミン (3b) の精製品 1.42g (4.89mmol, 1eq) を溶解し、0℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム 0.42g (10.97mmol, 2.24eq) を
- 15 加え、同温度で5時間、さらに室温で62時間攪拌した。反応混合液に1N塩酸水溶液を加えて反応を終了させ、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、トルエンで抽出、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【化30】



20

で示される光学活性二級アミン (4b) の粗生成物 1.53g を得た。粗生成物の変換率とジアステレオマー比は、キラルGCにより決定し、それぞれ56%、59:41であった。メジャージアステレオマーの<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (d,

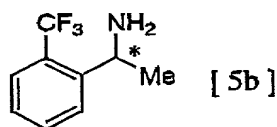
6. 8 Hz、3H)、1. 36 (d、6. 8 Hz、3H)、1. 57 (br、1 H)、3. 48 (q、6. 8 Hz、1H)、4. 06 (q、6. 8 Hz、1H)、6. 70-8. 00 (m、9H).

マイナージアステレオマーの<sup>1</sup>H-NMR (TMS、CDCl<sub>3</sub>): 1. 26 (d、  
5 6. 5 Hz、3H)、1. 32 (d、6. 5 Hz、3H)、1. 57 (br、1 H)、3. 63 (d、6. 5 Hz、1H)、4. 33 (q、6. 5 Hz、1H)、6. 70-8. 00 (m、9H).

【実施例12】 第三過程：加水素分解

メタノール 1. 5 ml に、実施例11で製造した光学活性二級アミン (4  
10 b) の粗生成物 440 mg (1. 50 mmol) と5%パラジウム/活性炭 (50重量%含水) 8. 8 mg (0. 05重量%) を加え、水素圧を0. 5 MPa に設定し、60℃で5日間撹拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【化31】



15 で示される光学活性1-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン (5b) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (前述の a : b) と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ100%、a : b = 1 : 99. 18% eeであった。

20 <sup>1</sup>H-NMR (TMS、CDCl<sub>3</sub>): 1. 41 (d、6. 6 Hz、3H)、1. 56 (br、2H)、4. 56 (q、6. 6 Hz、1H)、7. 33 (t、7. 9 Hz、1H)、7. 57 (t、7. 9 Hz、1H)、7. 61 (d、7. 9 Hz、1H)、7. 74 (d、7. 9 Hz、1H).

【実施例13-15】 3-トリフルオロメチル置換体

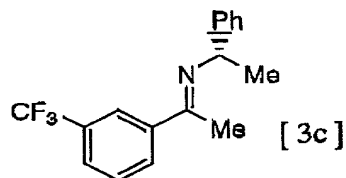
25 【実施例13】 第一過程：脱水縮合

トルエン 27 ml に、3-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン 5. 02 g (26. 70 mmol、1 eq)、(S)-1-フェニルエチルアミン 3. 67 g (30. 33 mmol、1. 14 eq) と塩化亜鉛 0. 11 g (0. 81 mmol、0. 03 eq) を溶解し、8時間加熱還流し、副生する水をディーン・スターク管で除いた。反応終了液を5%水酸化ナトリウム水溶液で1  
30 回、1. 5N塩化アンモニウム水溶液で3回、水で1回洗浄した。回収有機層



は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【化32】



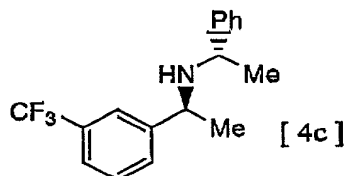
で示される光学活性イミン(3c)の粗生成物 8.22 gを得た。粗生成物  
5 の変換率は、キラルGCにより決定し、96%であった。

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.54 (d, 6.6 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.85 (q, 6.6 Hz, 1H), 7.24 (t, 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, 7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, 7.8 Hz, 2H), 7.49 (t, 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, 8.0 Hz, 1H),  
10 8.03 (d, 8.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H).

【実施例14】 第二過程：不斉還元

メタノール 22 mlに、実施例13で製造した光学活性イミン(3c)の  
粗生成物 8.22 g (25.63 mmol, 1 eq)を溶解し、0℃に冷却  
後、水素化ホウ素ナトリウム 1.07 g (28.16 mmol, 1.10 eq)  
15 q)を加え、同温度で6.75時間撹拌した。反応混合液に1N塩酸水溶液を  
加えて反応を終了させ、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、トル  
エンで抽出、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、  
下記式

【化33】



20 で示される光学活性二級アミン(4c)の粗生成物を得た。粗生成物の変換率  
とジアステレオマー比は、キラルGCにより決定し、それぞれ100%、S-S:  
R-S=86:14であった。粗生成物は、カラムクロマトグラフィー(シリ  
カゲル、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:6)による精製を実施し、精製品 7.  
25 11 g (収率95%)を得た。

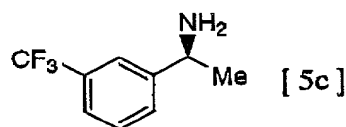
S-Sの<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>): 1. 27 (d, 6. 7Hz, 3H), 1. 28 (d, 6. 7Hz, 3H), 1. 57 (br, 1H), 3. 43 (q, 6. 7Hz, 1H), 3. 57 (q, 6. 7Hz, 1H), 7. 14-7. 56 (m, 9H).

- 5 R-Sの<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>): 1. 35 (d, 6. 5Hz, 3H), 1. 36 (d, 6. 5Hz, 3H), 1. 57 (br, 1H), 3. 76 (q, 6. 5Hz, 1H), 3. 82 (q, 6. 5Hz, 1H), 7. 14-7. 56 (m, 9H).

【実施例15】 第三過程：加水素分解

- 10 メタノール 1. 5mlに、実施例14で製造した光学活性二級アミン (4c) の精製品 440mg (1. 50mmol) と5%パラジウム/活性炭 (50重量%含水) 8. 8mg (0. 05重量%) を加え、水素圧を0. 5MPaに設定し、60℃で12時間撹拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

- 15 【化34】



で示される光学活性1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン (5c) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (前述のa : b) と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ76%、a : b = 3 : 97、72% eeであった。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>): 1. 41 (d, 6. 7Hz, 3H), 1. 55 (br, 2H), 4. 20 (q, 6. 7Hz, 1H), 7. 40-7. 59 (m, 3H), 7. 61 (s, 1H).

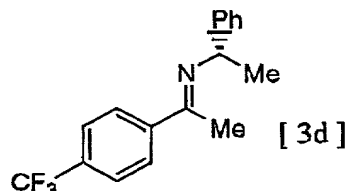
【実施例16-18】 4-トリフルオロメチル置換体

- 25 【実施例16】 第一過程：脱水縮合

- トルエン 27mlに、4-トリフルオロメチルフェニルメチルケトン 5. 02g (26. 70mmol, 1eq)、(S)-1-フェニルエチルアミン 3. 67g (30. 33mmol, 1. 14eq) と塩化亜鉛 0. 11g (0. 81mmol, 0. 03eq) を溶解し、15時間加熱還流し、副生する水をディーン・スターク管で除いた。反応終了液を5%水酸化ナトリウム水溶液で1回、1. 5N塩化アンモニウム水溶液で3回、水で1回洗浄した。回収有機
- 30

層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【化35】



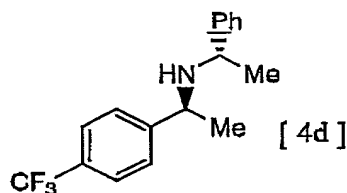
5 5 示される光学活性イミン (3 d) の粗生成物 8. 20 g を得た。粗生成物の変換率は、キラルGCにより決定し、99%であった。

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1. 54 (d, 6. 6 Hz, 3H), 2. 29 (s, 3H), 4. 85 (q, 6. 6 Hz, 1H), 7. 24 (t, 7. 6 Hz, 1H), 7. 34 (t, 7. 6 Hz, 2H), 7. 46 (d, 7. 6 Hz, 2H), 7. 63 (d, 8. 3 Hz, 2H), 7. 94 (d, 8. 3 Hz, 2H).

10 [実施例17] 第二過程: 不斉還元

メタノール 22 ml に、実施例16で製造した光学活性イミン (3 d) の粗生成物 8. 20 g (26. 43 mmol, 1 eq) を溶解し、0℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム 1. 06 g (27. 89 mmol, 1. 06 eq) を加え、同温度で5. 5時間攪拌した。反応混合液に1N塩酸水溶液を加えて反応を終了させ、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、トルエンで抽出、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【化36】



20 示される光学活性二級アミン (4 d) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率とジアステレオマー比は、キラルGCにより決定し、それぞれ100%、S-S: R-S=84: 16であった。

S-Sの $^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1. 27 (d, 6. 6 Hz, 3H), 1. 29 (d, 6. 6 Hz, 3H), 1. 59 (br, 1H), 3. 45 (q, 6. 6 Hz, 1H), 3. 57 (q, 6. 6 Hz, 1H), 7. 12-7. 25

6.7 (m, 9H).

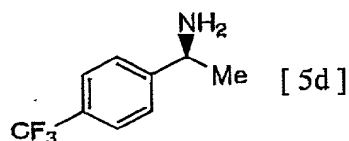
R-Sの $^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.37 (d, 6.8 Hz, 6H), 1.59 (br., 1H), 3.76 (q, 6.8 Hz, 1H), 3.84 (q, 6.8 Hz, 1H), 7.12–7.67 (m, 9H).

5 【実施例18】 第三過程：加水素分解

メタノール 1.5 ml に、実施例17で製造した光学活性二級アミン (4d) の粗生成物 440 mg (1.50 mmol) と5%パラジウム/活性炭 (50重量%含水) 8.8 mg (0.05重量%) を加え、水素圧を0.5 MPaに設定し、60℃で12.7時間撹拌した。反応終了液をセライト濾過、

10 濃縮、真空乾燥し、下記式

【化37】



で示される光学活性1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン (5d) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (前述の a : b) と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ58%、a : b = 3 : 97、68% eeであった。

15

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.40 (d, 6.8 Hz, 3H), 1.60 (br., 2H), 4.19 (q, 6.8 Hz, 1H), 7.46 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, 8.2 Hz, 2H).

20 【実施例19–21】 3-フルオロ置換体

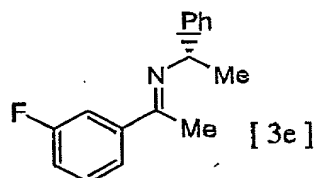
【実施例19】 第一過程：脱水縮合

トルエン 29 ml に、3-フルオロフェニルメチルケトン 4.00 g (28.96 mmol, 1 eq), (S)-1-フェニルエチルアミン 3.86 g (31.85 mmol, 1.10 eq) と塩化亜鉛 0.12 g (0.88 mmol, 0.03 eq) を溶解し、15時間加熱還流し、副生する水をディー

25

ン・スターク管で除いた。反応終了液を5%水酸化ナトリウム水溶液で1回、1.5 N塩化アンモニウム水溶液で3回、水で1回洗浄した。回収有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【化38】



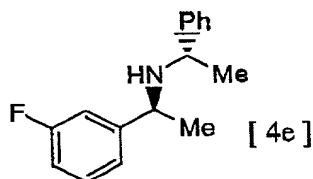
で示される光学活性イミン (3e) の粗生成物 7.46 g を得た。粗生成物の変換率は、キラルGCにより決定し、100%であった。

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.53 (d, 6.6 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.83 (q, 6.6 Hz, 1H), 7.00–7.65 (Ar-H, 9H).

【実施例20】 第二過程：不斉還元

メタノール 22 ml に、実施例19で製造した光学活性イミン (3e) の粗生成物 7.46 g (28.96 mmol, 1 eq) を溶解し、0℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム 1.10 g (29.08 mmol, 1.00 eq) を加え、同温度で6時間撹拌した。反応混合液に1N塩酸水溶液を加えて反応を終了させ、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、トルエンで抽出、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【化39】



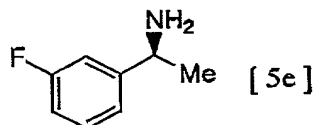
で示される光学活性二級アミン (4e) の粗生成物 7.08 g を得た。粗生成物の変換率とジアステレオマー比は、キラルGCにより決定し、それぞれ100%、S-S : R-S = 86 : 14であった。

S-Sの $^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 (d, 6.8 Hz, 3H), 1.28 (d, 6.8 Hz, 3H), 1.57 (br, 1H), 3.40–3.55 (m, 2H), 6.80–7.45 (Ar-H, 9H).

R-Sの $^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.33 (d, 6.8 Hz, 3H), 1.35 (d, 6.8 Hz, 3H), 1.57 (br, 1H), 3.70–3.80 (m, 2H), 6.80–7.45 (Ar-H, 9H).

【実施例21】 第三過程：加水素分解

- メタノール 1.5 ml に、実施例 20 で製造した光学活性二級アミン (4e) の粗生成物 375 mg (1.54 mmol) と 5% パラジウム/活性炭 (50 重量% 含水) 6.9 mg (Pd として 0.05 重量%) を加え、水素圧を 0.5 MPa に設定し、60℃ で 21 時間撹拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式
- 5
- 【化 40】



- で示される光学活性 1-(3-フルオロフェニル)エチルアミン (5e) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (a : b) と光学純度は、キラル GC により決定し、それぞれ 58%、a : b = 0 : 100、72% ee であった。
- 10

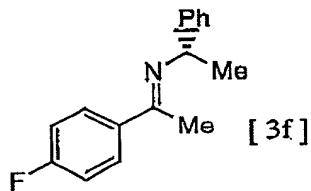
$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.40 (d, 6.6 Hz, 3H), 2.80 (br, 2H), 4.10 (q, 6.6 Hz, 1H), 6.86–7.42 (Ar-H, 4H).

- 15
- 【実施例 22–26】 4-フルオロ置換体

【実施例 22】 第一過程：脱水縮合

- トルエン 145 ml に、4-フルオロフェニルメチルケトン 20.00 g (144.78 mmol, 1 eq), (S)-1-フェニルエチルアミン 19.30 g (159.27 mmol, 1.10 eq) と塩化亜鉛 0.60 g (4.40 mmol, 0.03 eq) を溶解し、19 時間加熱還流し、副生する水をディーン・スターク管で除いた。反応終了液を 5% 水酸化ナトリウム水溶液で 1 回、1.5 N 塩化アンモニウム水溶液で 3 回、水で 1 回洗浄した。回収有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式
- 20

【化 41】



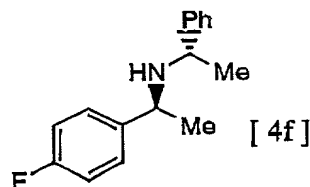
- 25
- で示される光学活性イミン (3f) の粗生成物 35.00 g を得た。粗生成物の変換率は、キラル GC により決定し、98% であった。

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1. 53 (d, 6. 6Hz, 3H), 2. 25 (s, 3H), 4. 82 (q, 6. 6Hz, 1H), 7. 00–7. 50 (Ar-H, 7H), 7. 80–7. 90 (Ar-H, 2H).

【実施例23】 第二過程：不斉還元

- 5     メタノール 120ml に、実施例22で製造した光学活性イミン (3f) の粗生成物 35. 00g (144. 78mmol, 1eq) を溶解し、0℃ に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム 5. 50g (145. 39mmol, 1. 00eq) を加え、同温度で5時間撹拌した。反応混合液に1N塩酸水溶液を加えて反応を終了させ、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、トル
- 10   エンで抽出、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【化42】



- で示される光学活性二級アミン (4f) の粗生成物 35. 34g を得た。粗
- 15   生成物の変換率とジアステレオマー比は、キラルGCにより決定し、それぞれ 100%, S-S : R-S = 93 : 7 であった。

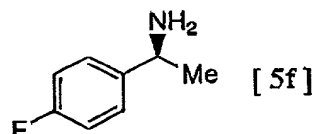
S-S の  $^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1. 24 (d, 6. 4Hz, 3H), 1. 27 (d, 6. 4Hz, 3H), 1. 60 (br, 1H), 3. 45 (q, 6. 4Hz, 1H), 3. 49 (q, 6. 4Hz, 1H), 6. 90–7. 50 (Ar-H, 9H).

- 20   R-S の  $^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1. 32 (d, 6. 8Hz, 3H), 1. 35 (d, 6. 8Hz, 3H), 1. 60 (br, 1H), 3. 74 (q, 6. 8Hz, 2H), 6. 90–7. 50 (Ar-H, 9H).

【実施例24】 第三過程：加水素分解 (表-1, run4 に対応)

- 25   メタノール 1. 5ml に、実施例23で製造した光学活性二級アミン (4f) の粗生成物 367mg (1. 51mmol) と5%パラジウム/活性炭 (50重量%含水) 18. 0mg (Pdとして0. 123重量%) を加え、水素圧を0. 5MPaに設定し、60℃で21時間撹拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【化43】



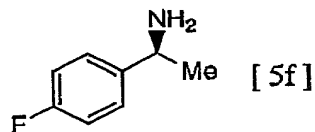
5 で示される光学活性1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(5f)の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性(a:b)と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ73%、a:b=1:99、86%eであった。

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.39 (d, 6.6Hz, 3H), 2.10 (br, 2H), 4.11 (q, 6.6Hz, 1H), 7.12-7.38 (Ar-H, 4H).

10 【実施例25】 第三過程:加水素分解(表-1、run5に対応)

メタノール 1.5mlに、実施例23で製造した光学活性二級アミン(4f)の粗生成物 365mg (1.50mmol)と5%パラジウム/活性炭(50重量%含水) 7.3mg (Pdとして0.05重量%)を加え、水素圧を0.5MPaに設定し、100℃で21時間撹拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【化44】



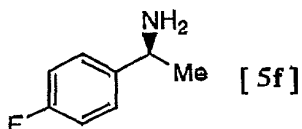
20 で示される光学活性1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(5f)の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性(a:b)と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ84%、a:b=1:99、86%eであった。

【実施例26】 第三過程:加水素分解(表-1、run6に対応)

25 メタノール 1.5mlに、実施例23で製造した光学活性二級アミン(4f)の粗生成物 365mg (1.50mmol)と5%パラジウム/活性炭(50重量%含水) 11.0mg (Pdとして0.075重量%)を加え、水素圧を0.8MPaに設定し、60℃で21時間撹拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式



【化45】

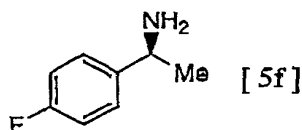


5 で示される光学活性1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(5f)の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性(a:b)と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ72%、a:b=1:99、86%eであった。

【参考例1】 第三過程：加水素分解(表-1、run2に対応)

10 メタノール 112.5mlと酢酸 37.5mlに、実施例23で製造した光学活性二級アミン(4f)の粗生成物 365mg(1.50mmol)と5%パラジウム/活性炭(50重量%含水) 300.0mg(Pdとして2重量%)を加え、水素圧を7MPaに設定し、25℃で21時間撹拌した(反応終了時の内圧は3MPa)。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【化46】

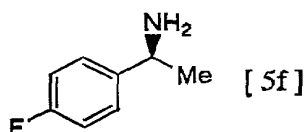


15 で示される光学活性1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(5f)の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性(a:b)と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ43%、a:b=1:99、86%eであった。

20 【参考例2】 第三過程：加水素分解(表-1、run3に対応)

25 メタノール 112.5mlと酢酸 37.5mlに、実施例23で製造した光学活性二級アミン(4f)の粗生成物 365mg(1.50mmol)と5%パラジウム/活性炭(50重量%含水) 300.0mg(Pdとして2重量%)を加え、水素圧を7MPaに設定し、25℃で21時間撹拌した(反応終了時の内圧は5.5MPa)。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【化47】



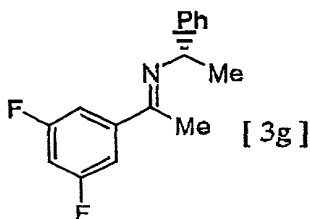
で示される光学活性1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(5f)の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性(a:b)と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ72%、a:b=1:99、86% eeであった。

[実施例27-29] 3,5-ジフルオロ置換体

[実施例27] 第一過程:脱水縮合

トルエン 19mlに、3,5-ジフルオロフェニルメチルケトン 2.99g (19.16mmol, 1eq)、(S)-1-フェニルエチルアミン 2.57g (21.19mmol, 1.11eq)と塩化亜鉛 0.08g (0.58mmol, 0.03eq)を溶解し、16時間加熱還流し、副生する水をディーン・スターク管で除いた。反応終了液を5%水酸化ナトリウム水溶液で1回、1.5N塩化アンモニウム水溶液で3回、水で1回洗浄した。回収有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

[化48]



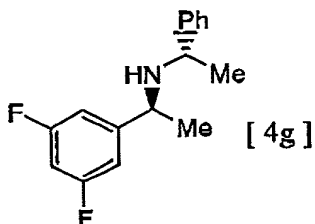
で示される光学活性イミン(3g)の粗生成物 4.98gを得た。粗生成物の変換率は、キラルGCにより決定し、100%であった。

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.52 (d, 6.6Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.82 (q, 6.6Hz, 1H), 6.77-6.86 (Ar-H, 1H), 7.12-7.48 (Ar-H, 7H).

[実施例28] 第二過程:不斉還元

メタノール 16mlに、実施例27で製造した光学活性イミン(3g)の粗生成物 4.98g (19.16mmol, 1eq)を溶解し、0℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム 0.73g (19.30mmol, 1.01e

q)を加え、同温度で3時間撹拌した。反応混合液に1N塩酸水溶液を加えて反応を終了させ、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、トルエンで抽出、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式【化49】



5

で示される光学活性二級アミン(4g)の粗生成物4.94gを得た。粗生成物の変換率とジアステレオマー比は、キラルGCにより決定し、それぞれ100%、S-S:R-S=87:13であった。

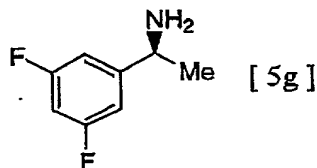
10 S-Sの<sup>1</sup>H-NMR(TMS, CDCl<sub>3</sub>): 1.22(d, 6.8Hz, 3H), 1.28(d, 6.8Hz, 3H), 1.52(br, 1H), 3.48(q, 6.8Hz, 2H), 6.58-6.83(Ar-H, 3H), 7.12-7.37(Ar-H, 5H).

15 R-Sの<sup>1</sup>H-NMR(TMS, CDCl<sub>3</sub>): 1.31(d, 6.6Hz, 3H), 1.35(d, 6.6Hz, 3H), 1.52(br, 1H), 3.73(q, 6.6Hz, 1H), 3.76(q, 6.6Hz, 1H), 6.58-6.83(Ar-H, 3H), 7.12-7.37(Ar-H, 5H).

【実施例29】 第三過程:加水素分解

20 メタノール 1.5mlに、実施例28で製造した光学活性二級アミン(4g)の粗生成物394mg(1.51mmol)と5%パラジウム/活性炭(50重量%含水) 7.8mg(Pdとして0.05重量%)を加え、水素圧を0.5MPaに設定し、60℃で21時間撹拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【化50】



25 で示される光学活性1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチルアミン(5g)

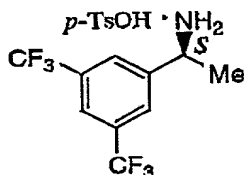
の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (a : b) と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ79%、a : b = 0 : 100、74% eeであった。

<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>): 1.38 (d, 6.6 Hz, 3H), 2.60 (br, 2H), 4.09 (q, 6.6 Hz, 1H), 6.60-7.00 (Ar-H, 3H).

【実施例30】 光学活性1-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル)エチルアミン (5a) のp-トルエンスルホン酸塩による再結晶精製

トルエン 6.5 ml に、光学活性1-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル)エチルアミン (5a, エナンチオマー比/S体 : R体 = 7.4 : 1) 1.02 g (3.97 mmol, 1 eq) とp-トルエンスルホン酸・一水和物 0.68 g (3.59 mmol, 0.9 eq) を加え、60~70℃で30分間攪拌し、n-ヘキサン 6 ml を加え、室温まで放冷後、一日間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 0.20 g と母液 1.44 g を得た。それぞれのeeは、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、82.7% ee (メジャー体はS体)、74.2% ee (メジャー体はS体)であった。

【化51】



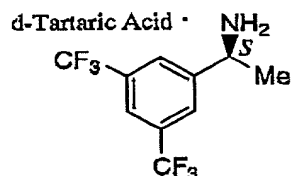
<sup>1</sup>H-NMR (TMS, DMSO): 1.54 (d, 6.8 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.69 (q, 6.8 Hz, 1H), 7.10 (d, 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, 8.3 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.30 (br, 3H).

【実施例31】 光学活性1-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル)エチルアミン (5a) のd-酒石酸塩による再結晶精製

メタノール 30 ml に、光学活性1-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル)エチルアミン (5a, エナンチオマー比/S体 : R体 = 7.4 : 1) 0.94 g (3.64 mmol, 1 eq) とd-酒石酸 0.55 g (3.

64 mmol, 1 eq) を加え、還流下30分間攪拌し、室温まで放冷後、半日放置した。析出した結晶を濾過し、少量のメタノールで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.01 g と母液 0.48 g を得た。それぞれの ee は、0.5 N-NaOH 水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、  
 5 それぞれ91.4% ee (メジャー体はS体)、43.8% ee (メジャー体はS体) であった。

【化52】

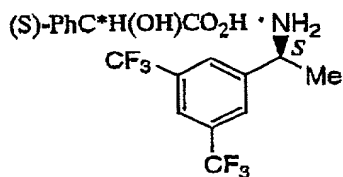


<sup>1</sup>H-NMR (TMS, DMSO): 1.45 (d, 6.8 Hz, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.52 (q, 6.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.19 (s, 2H).

【実施例32】 光学活性1-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン(5a)の(S)-マンデル酸塩による再結晶精製

トルエン3 ml に、光学活性1-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン(5a, エナンチオマー比/S体:R体=3.8:1) 0.64 g (2.49 mmol, 1 eq) と(S)-マンデル酸 0.17 g (1.12 mmol, 0.45 eq) を加え、還流下30分間攪拌し、n-ヘキサン 1.5 ml を加え、室温まで放冷後、冷蔵庫で2日間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 0.53 g と母液 0.28 g を得た。それぞれの ee は、0.5 N-NaOH 水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、96.1% ee (メジャー体はS体)、4.7% ee (メジャー体はS体) であった。

【化53】



<sup>1</sup>H-NMR (TMS, DMSO): 1.39 (d, 6.8 Hz, 3H), 4.

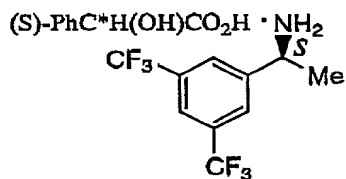
4.1 (q, 6.8 Hz, 1H), 4.71 (d, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (t, 7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, 7.3 Hz, 2H), 7.36 (d, 7.3 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.15 (s, 2H).

【実施例33】 光学活性1-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)

5 エチルアミン(5a)の(S)-マンデル酸塩による再結晶精製

トルエン 4.5 ml に、光学活性1-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン(5a、エナンチオマー比/S体:R体=8.8:1) 0.80 g (3.10 mmol, 1 eq) と(S)-マンデル酸 0.47 g (3.09 mmol, 1 eq) を加え、還流下30分間攪拌し、n-ヘキサン 1.8 ml を加え、室温まで放冷後、種結晶を加え、3時間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 0.89 g と母液 0.35 g を得た。それぞれのeeは、0.5 N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、90.7% ee (メジャー体はS体)、58.1% cc (メジャー体はS体)であった。

【化54】



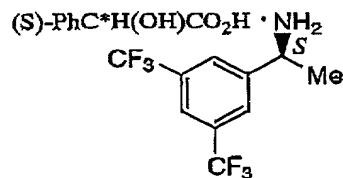
<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは実施例32と同じものを示した。

【実施例34】 光学活性1-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)

20 エチルアミン(5a)の(S)-マンデル酸塩による再結晶精製

トルエン10 ml に、光学活性1-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン(5a)の(S)-マンデル酸塩(5a · (S)-マンデル酸塩、エナンチオマー比/S体:R体=95.5:4.5) 0.89 g を加え、80℃で30分間攪拌し、室温まで放冷後、1時間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のトルエンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 0.71 g と母液 0.18 g を得た。それぞれのeeは、0.5 N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、99.7% ee (メジャー体はS体)、82.7% ee (メジャー体はS体)であった。

【化55】

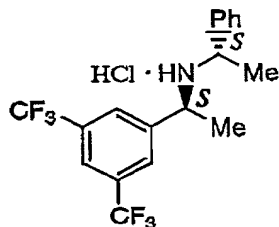


$^1\text{H-NMR}$ スペクトルは実施例 3 2 と同じものを示した。

〔実施例 3 5〕 光学活性二級アミン (4 a) の塩酸塩による再結晶精製

メタノール 20 ml に、光学活性二級アミン (4 a、ジアステレオマー比  
5 / S-S 体 : R-S 体 = 7.5 : 1) 2.32 g (6.43 mmol) を溶  
解し、氷冷下、10% 塩酸メタノールを過剰量加え、同温度で 30 分間攪拌し、  
濃縮、真空乾燥後、4 a の塩酸塩の粗生成物を定量的収率で得た。粗生成物に、  
n-ヘキサン-エタノールの混合溶液 (50 : 1) 30 ml を加え、50℃  
で 30 分間攪拌洗浄し、室温まで放冷後、一晚放置した。析出した結晶を濾過  
10 し、少量の n-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.  
98 g と母液 0.58 g を得た。それぞれの de は、0.5 N-NaOH 水  
溶液で遊離塩基にして、キラル GC 分析したところ、82.4% de (メジャ  
ー体は S-S 体)、54.7% de (メジャー体は S-S 体) であった。

〔化 5 6〕



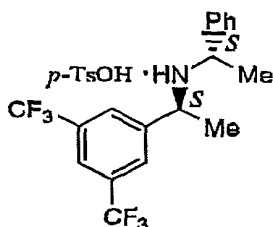
$^1\text{H-NMR}$  (TMS, DMSO): 1.58 (d, 6.8 Hz, 3H), 1.  
62 (d, 6.8 Hz, 3H), 3.99 (q, 6.8 Hz, 1H), 4.28  
(q, 6.8 Hz, 1H), 7.25-7.48 (m, 5H), 8.13 (s,  
3H), 10.22 (br, 1H), 10.53 (br, 1H).

20 〔実施例 3 6〕 光学活性二級アミン (4 a) の p-トルエンスルホン酸塩に  
よる再結晶精製

t-ブチルメチルエーテル 42 ml に、光学活性二級アミン (4 a、ジア  
ステレオマー比 / S-S 体 : R-S 体 = 7.5 : 1) 3.04 g (8.42  
mmol, 1 eq) と p-トルエンスルホン酸・一水和物 1.60 g (8.

42mmol, 1eq)を加え、60℃で40分間攪拌し、n-ヘキサン 7  
2mlを加え、室温まで放冷後、種結晶を加え、一晚放置した。析出した結晶  
を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 3.  
12gと母液 1.37gを得た。それぞれのdeは、0.5N-NaOH水  
5 溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、99.3%de (メジャ  
ー体はS-S体)、16.6%de (メジャー体はS-S体)であった。

【化57】



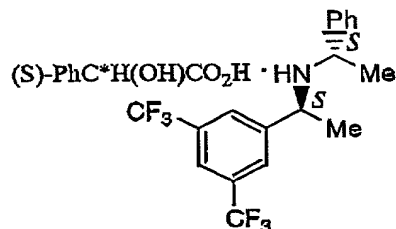
$^1\text{H-NMR}$  (TMS, DMSO): 1.55 (d, 6.0Hz, 3H), 1.  
10 58 (d, 6.0Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.29 (q, 6.0  
Hz, 1H), 4.54 (q, 6.0Hz, 1H), 7.11 (d, 8.0Hz,  
2H), 7.38 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.47 (d, 8.0  
Hz, 2H), 8.10 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 9.41 (br,  
2H).

15 【実施例37】 光学活性二級アミン(4a)の(S)-マンデル酸塩による  
再結晶精製

トルエン 1mlに、光学活性二級アミン(4a、ジアステレオマー比/S  
-S体:R-S体=7:1) 0.81g (2.23mmol, 1eq)と(S)  
-マンデル酸 0.34g (2.23mmol, 1eq)を加え、60℃で3  
20 0分間攪拌し、n-ヘキサン 6mlを加え、室温まで放冷後、一晚放置した。  
析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示  
す構造の結晶 0.99gと母液 0.12gを得た。それぞれのdeは、0.  
5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、77.  
2%de (メジャー体はS-S体)、57.8%dc (メジャー体はS-S体)  
25 であった。

【化58】



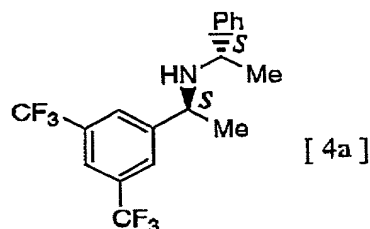


$^1\text{H-NMR}$  (TMS, DMSO): 1. 19 (d, 6.4Hz, 3H), 1. 23 (d, 6.4Hz, 3H), 3. 29 (q, 6.4Hz, 1H), 3. 60 (q, 6.4Hz, 1H), 4. 99 (s, 1H), 7. 07–7. 46 (m, 10H), 7. 92 (s, 2H), 7. 94 (s, 1H).

【実施例38】 精製した光学活性二級アミン(4a)・p-トルエンスルホン酸塩の光学活性1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン(5a)への変換

トルエン50mlに、実施例36を参考にして精製した光学活性二級アミン(4a)のp-トルエンスルホン酸塩(4a・p-トルエンスルホン酸塩、99.6%de、メジャー体はS-S体) 13.3g(24.95mmol、1eq)と0.5N-NaOH水溶液100ml(50mmol、2eq)を加え、室温で30分間攪拌し、静定分液後、回収水層をトルエンで抽出し、合わせた回収有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の光学活性二級アミン(4a)を定量的収率で得た。

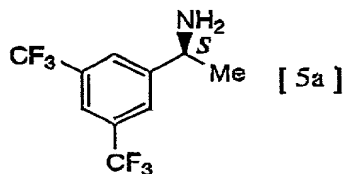
【化59】



得られた4aをメタノール26mlに溶解し、5%パラジウム／活性炭(50重量%含水) 0.45g(0.125重量%)を加え、水素圧を0.2MPaに設定し、60℃で22時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過し、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の光学活性1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン(5a)の粗生成物を定量的収率で得た。粗

生成物は、単蒸留による精製（96–97℃/31mmHg）を行い、高純度品 5.41 g を得た（2ステップのトータル収率は84%）。GC 純度および ee は、それぞれ99.4%、99.4% ee であった。

【化60】

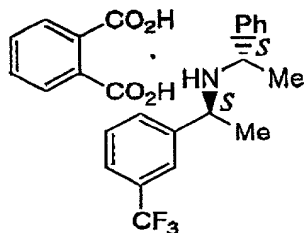


5

【実施例39】 光学活性二級アミン（4c）のフタル酸塩による再結晶精製  
i-プロパノール 3.5 ml に、光学活性二級アミン（4c、ジアステレオマー比/S-S体：R-S体=86：14） 1.00 g（3.41 mmol、1 eq）とフタル酸 0.56 g（3.37 mmol、1 eq）を加え、  
60–70℃で30分間攪拌し、n-ヘキサン 5 ml を加え、室温まで放冷後、63時間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、  
真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.36 g と母液 0.20 g を得た。それぞれのdeは、0.5 N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、95.8% de（メジャー体はS-S体）、43.9% de（メ  
ジャー体はR-S体）であった。

15

【化61】



<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>): 1.80 (d, 7.2 Hz, 3H), 1.84 (d, 7.2 Hz, 3H), 4.01 (q, 7.2 Hz, 1H), 4.15 (q, 7.2 Hz, 1H), 7.35–7.88 (m, 11H), 8.48–8.59 (m, 2H), 10.60 (br, 3H).

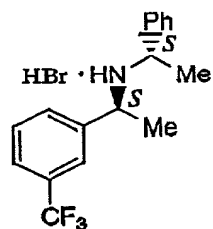
20

【実施例40】 光学活性二級アミン（4c）の臭化水素酸塩による再結晶精製

メタノール 3 ml に、光学活性二級アミン（4c、ジアステレオマー比/

- S-S体：R-S体=84：16) 1. 00g (3.41mmol, 1eq) と47%臭化水素酸 0.4ml (3.44mmol, 1eq)を加え、80℃で30分間撹拌し、減圧下濃縮した。残留物に、i-プロパノール 6mlとn-ヘプタン 6mlを加え、室温で67時間撹拌した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘプタンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.03gと母液 0.24gを得た。それぞれのdeは、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、80.6%de (メジャー体はS-S体)、2.9%de (メジャー体はS-S体)であった。さらに、得られた結晶 1.03gをi-プロパノール 10mlに加え、熱時溶解し、n-ヘプタン 3mlを加え、室温で16時間撹拌した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘプタンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 0.78gと母液 0.22gを得た。それぞれのdeは、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、99.3%de (メジャー体はS-S体)、10.3%de (メジャー体はS-S体)であった。

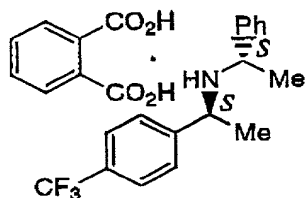
15 【化62】



- <sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>): 2.00 (d, 6.8Hz, 3H), 2.04 (d, 6.8Hz, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 7.34-8.22 (m, 9H), 10.20 (br, 2H).
- 20 【実施例41】 光学活性二級アミン (4d) のフタル酸塩による再結晶精製  
i-プロパノール 3.5mlに、光学活性二級アミン (4d、ジアステレオマー比/S-S体：R-S体=84：16) 1.00g (3.41mmol, 1eq)とフタル酸 0.56g (3.37mmol, 1eq)を加え、60~70℃で30分間撹拌し、n-ヘキサン 5mlを加え、室温まで放冷後、23時間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.24gと母液 0.30gを得た。それぞれのdeは、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、93.8%de (メジャー体はS-S体)、51.5%de (メ

ジャー体はR-S体)であった。さらに、得られた結晶 1.20 gをi-プロパノール 3 mlに加え、60~70℃で30分間攪拌し、n-ヘキサン 2 mlを加え、室温まで放冷後、2時間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.08 gと母液 0.12 gを得た。それぞれのdeは、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、99.0%dc (メジャー体はS-S体)、26.1%de (メジャー体はS-S体)であった。

[化63]



<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>): 1.80 (d, 6.8 Hz, 6H), 4.04 (q, 6.8 Hz, 1H), 4.13 (q, 6.8 Hz, 1H), 7.35-7.73 (m, 11H), 8.45-8.55 (m, 2H), 10.60 (br, 3H).

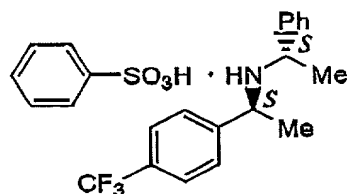
[実施例42] 光学活性二級アミン(4d)のベンゼンスルホン酸塩による

再結晶精製

i-プロパノール 3.5 mlに、光学活性二級アミン(4d、ジアステレオマー比/S-S体:R-S体=84:16) 1.00 g (3.41 mmol, 1eq)とベンゼンスルホン酸一水和物 0.60 g (3.41 mmol, 1eq)を加え、60~70℃で30分間攪拌し、n-ヘキサン 5 mlを加え、室温まで放冷後、1日間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.32 gと母液 0.20 gを得た。それぞれのdeは、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、80.9%dc (メジャー体はS-S体)、11.7%de (メジャー体はR-S体)であった。さらに、得られた結晶 1.32 gをi-プロパノール 3.9 mlに加え、60~70℃で30分間攪拌し、n-ヘキサン 2 mlを加え、室温まで放冷後、終夜放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.05 gと母液 0.21 gを得た。それぞれのdeは、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、98.6%de

(メジャー体はS-S体)、17.6%de (メジャー体はR-S体)であった。

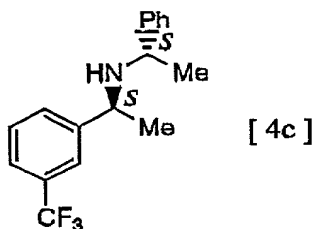
【化64】



- 5  $^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.84 (d, 5.6Hz, 6H), 3.84 (q, 5.6Hz, 1H), 3.95 (q, 5.6Hz, 1H), 7.20-7.60 (m, 12H), 8.03-8.17 (m, 2H), 9.73 (br, 2H).

- 10 [実施例43] 精製した光学活性二級アミン(4c)・フタル酸塩の光学活性1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン(5c)への変換  
トルエン 10mlに、実施例39で精製した光学活性二級アミン(4c)のフタル酸塩(4c・フタル酸塩、95.8%de、メジャー体はS-S体) 1.00g (2.18mmol, 1eq)と0.5N-NaOH水溶液 17.4ml (8.72mmol, 4eq)を加え、室温で30分間攪拌し、静置分液後、回収水層をトルエン 5mlで抽出し、合わせた回収有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の光学活性二級アミン(4c)を定量的収率で得た。

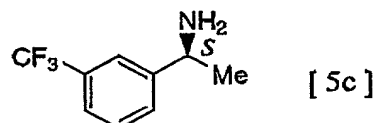
【化65】



- 20 得られた4cをメタノール 2.2mlに溶解し、5%パラジウム/活性炭(50重量%含水) 12.8mg (0.05重量%)を加え、水素圧を0.5MPaに設定し、60℃で24時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過し、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の光学活性1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン(5c)の粗生成物を得た。粗生成物の変換率と光学純

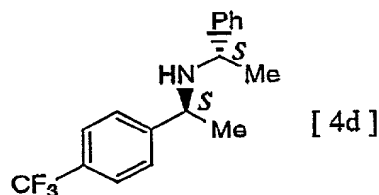
度は、キラルGCにより決定し、それぞれ96%、95.6% eeであった。

【化66】



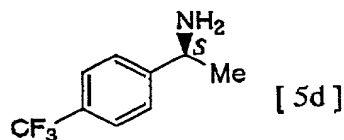
- 5 [実施例44] 精製した光学活性二級アミン(4d)・フタル酸塩の光学活性1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン(5d)への変換
- トルエン 10 ml に、実施例41で精製した光学活性二級アミン(4d)のフタル酸塩(4d・フタル酸塩、99.0% de、メジャー体はS-S体) 1.00 g (2.18 mmol, 1 eq) と0.5 N-NaOH水溶液 17.4 ml (8.72 mmol, 4 eq) を加え、室温で30分間撹拌し、静置分液後、回収水層をトルエン 5 ml で抽出し、合わせた回収有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の光学活性二級アミン(4d)を定量的収率で得た。
- 10

【化67】



- 15 得られた4dをメタノール 2.2 ml に溶解し、5%パラジウム/活性炭(50重量%含水) 12.8 mg (0.05重量%)を加え、水素圧を0.5 MPaに設定し、60℃で24時間撹拌した。反応終了液をセライト濾過し、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の光学活性1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン(5d)の粗生成物を得た。粗生成物の変換率と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ97%、98.9% eeであった。
- 20

【化68】

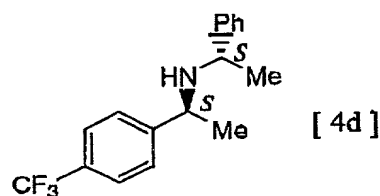


【実施例45】 精製した光学活性二級アミン(4d)・ベンゼンスルホン酸塩の光学活性1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン(5d)

への変換

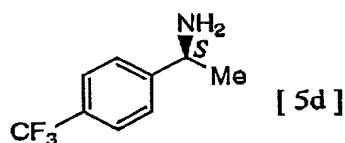
- トルエン 10 ml に、実施例 42 で精製した光学活性二級アミン (4 d) のベンゼンスルホン酸塩 (4 d・ベンゼンスルホン酸塩、98.6% de、メジャー体は S-S 体) 1.00 g (2.22 mmol, 1 eq) と 0.5 N -NaOH 水溶液 13.3 ml (6.66 mmol, 3 eq) を加え、室温で 30 分間攪拌し、静定分液後、回収水層をトルエン 5 ml で抽出し、合わせた回収有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の光学活性二級アミン (4 d) を定量的収率で得た。

10 【化 69】



- 得られた 4 d をメタノール 2.2 ml に溶解し、5%パラジウム/活性炭 (50 重量%含水) 13.0 mg (0.05 重量%) を加え、水素圧を 0.5 MPa に設定し、60℃で 24 時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過し、濃縮、真空乾燥し、下式に示す構造の光学活性 1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン (5 d) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率と光学純度は、キラル GC により決定し、それぞれ 97%、98.4% ee であった。

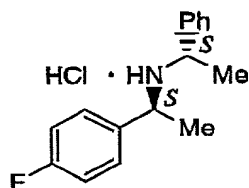
【化 70】



- 20 【実施例 46】 光学活性二級アミン (4 f) の塩酸塩による再結晶精製
- メタノール 3 ml に、光学活性二級アミン (4 f、ジアステレオマー比 / S-S 体 : R-S 体 = 93 : 7) 1.00 g (4.11 mmol, 1 eq) と 37% 塩酸 0.4 ml (4.87 mmol, 1.18 eq) を加え、80℃で 30 分間攪拌し、減圧下濃縮した。残留物に、i-プロパノール 5 ml と
- 25 n-ヘプタン 3 ml を加え、熱時溶解し、室温まで放冷しながら 18 時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、少量の n-ヘプタンで洗浄し、真空乾燥後、

下式に示す構造の結晶 0.85 g と母液 0.26 g を得た。それぞれの de は、0.5 N-NaOH 水溶液で遊離塩基にして、キラル GC 分析したところ、95.8% de (メジャー体は S-S 体)、47.6% de (メジャー体は S-S 体) であった。

5 【化 7 1】

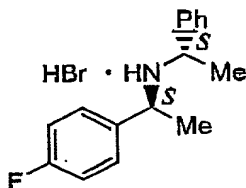


$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.91 (d, 6.6 Hz, 6H), 3.75-4.00 (m, 2H), 7.00-7.80 (Ar-H, 9H), 10.52 (br, 2H).

10 【実施例 4 7】 光学活性二級アミン (4 f) の臭化水素酸塩による再結晶精製

メタノール 3 ml に、光学活性二級アミン (4 f、ジアステレオマー比 / S-S 体 : R-S 体 = 93 : 7) 1.01 g (4.14 mmol, 1 eq) と 47% 臭化水素酸 0.5 ml (4.30 mmol, 1.04 eq) を加え、80℃ で 30 分間撹拌し、減圧下濃縮した。残留物に、i-プロパノール 8 ml と n-ヘプタン 3 ml を加え、熱時溶解し、室温まで放冷しながら 6 時間撹拌した。析出した結晶を濾過し、少量の n-ヘプタンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 0.91 g と母液 0.28 g を得た。それぞれの de は、0.5 N-NaOH 水溶液で遊離塩基にして、キラル GC 分析したところ、98.4% de (メジャー体は S-S 体)、37.0% de (メジャー体は S-S 体) であった。

20 【化 7 2】



$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.98 (d, 6.8 Hz, 6H), 3.80-4.10 (m, 2H), 7.00-7.80 (Ar-H, 9H), 10.

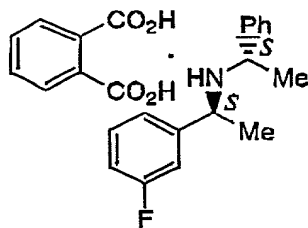


01 (br, 2H).

〔実施例48〕 光学活性二級アミン(4e)のフタル酸塩による再結晶精製

- i-プロパノール 3mlとn-ヘプタン 3mlの混合溶液に、光学活性二級アミン(4e、ジアステレオマー比/S-S体:R-S体=86:14) 1.00g (4.12mmol, 1eq)とフタル酸 0.68g (4.09mmol, 0.99eq)を加え、80℃で30分間攪拌し、減圧下濃縮した。残留物に、i-プロパノール 17.5mlを加え、熱時溶解し、室温まで放冷しながら18時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘプタンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.32gと母液 0.47gを得た。それぞれのdeは、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、99.2%de (メジャー体はS-S体)、46.0%de (メジャー体はR-S体)であった。

〔化73〕

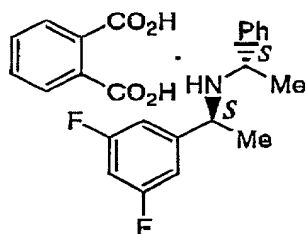


- <sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>): 1.78 (d, 7.0Hz, 3H), 1.80 (d, 7.0Hz, 3H), 4.05 (m, 2H), 7.04-7.70 (Ar-H, 11H), 8.45-8.58 (Ar-H, 2H), 10.48 (br, 3H).

〔実施例49〕 光学活性二級アミン(4g)のフタル酸塩による再結晶精製

- i-プロパノール 5mlとメタノール 6mlの混合溶液に、光学活性二級アミン(4g、ジアステレオマー比/S-S体:R-S体=87:13) 1.01g (3.85mmol, 1eq)とフタル酸 0.64g (3.83mmol, 0.99eq)を加え、熱時溶解し、室温まで放冷しながら19時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘプタンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.05gと母液 0.54gを得た。それぞれのdeは、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、99.6%de (メジャー体はS-S体)、9.1%de (メジャー体はR-S体)であった。

【化74】

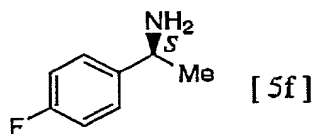


$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1. 77 (d, 6. 6 Hz, 3H), 1. 81 (d, 6. 6 Hz, 3H), 4. 03 (q, 6. 6 Hz, 1H), 4. 10 (q, 6. 6 Hz, 1H), 6. 75–7. 70 (Ar-H, 10H), 8. 45–8. 58 (Ar-H, 2H), 10. 79 (br, 3H).

【実施例50】 精製した光学活性二級アミン(4f)・塩酸塩の光学活性1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(5f)への変換

実施例46で精製した光学活性二級アミン(4f)の塩酸塩(4f・塩酸塩、95. 8% de、メジャー体はS-S体) 309 mg (1. 10 mmol, 1 c q) をメタノール 1. 5 ml に溶解し、5%パラジウム/活性炭(50重量%含水) 5. 6 mg (Pdとして0. 05重量%) を加え、水素圧を0. 5 MPa に設定し、60℃で15時間撹拌した。反応終了液をセライト濾過し、濃縮、真空乾燥後、光学活性1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(5f)の塩酸塩(5f・塩酸塩)を得た。この塩酸塩に、t-ブチルメチルエーテル 10 ml と0. 5 N-NaOH水溶液 10 ml を加え、室温で30分間撹拌し、静定分液後、回収水層をt-ブチルメチルエーテル 5 ml で抽出し、合わせた回収有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の光学活性1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(5f)の粗生成物を得た。粗生成物の変換率と光学純度は、キラルGC分析したところ、それぞれ>99%、95. 6% eeであった。

【化75】



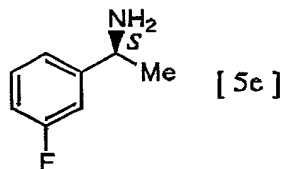
$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1. 39 (d, 6. 6 Hz, 3H), 2. 10 (br, 2H), 4. 11 (q, 6. 6 Hz, 1H), 7. 12–7. 38

(Ar-H, 4H).

[実施例51] 精製した光学活性二級アミン(4e)・フタル酸塩の光学活性1-(3-フルオロフェニル)エチルアミン(5e)への変換

実施例48で精製した光学活性二級アミン(4e)のフタル酸塩(4e・フタル酸塩、99.2%de、メジャー体はS-S体) 615mg (1.50 mmol, 1eq)をメタノール 4.0mlに溶解し、5%パラジウム/活性炭(50重量%含水) 7.3mg (Pdとして0.03重量%)を加え、水素圧を0.5MPaに設定し、60℃で14時間撹拌した。反応終了液をセライト濾過し、濃縮、真空乾燥後、光学活性1-(3-フルオロフェニル)エチルアミン(5e)のフタル酸塩(5e・フタル酸塩)を得た。このフタル酸塩に、t-ブチルメチルエーテル 10mlと0.5N-NaOH水溶液 10mlを加え、室温で30分間撹拌し、静定分液後、回収水層をt-ブチルメチルエーテル 5mlで抽出し、合わせた回収有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の光学活性1-(3-フルオロフェニル)エチルアミン(5e)の粗生成物を得た。粗生成物の変換率と光学純度は、キラルGC分析したところ、それぞれ99.5%、99.1%eeであった。

[化76]

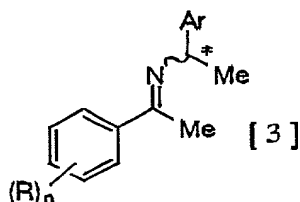


$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.40 (d, 6.6Hz, 3H), 2.80 (br, 2H), 4.10 (q, 6.6Hz, 1H), 6.86–7.42 (Ar-H, 4H).

WHAT IS CLAIMED IS:

【請求項1】 一般式 [3]

【化1】

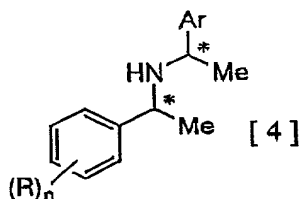


5

【式中、Rはフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、Rがフッ素原子でnが1でオルト位を除く。Arはフェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は不斉炭素を表す】で示される光学活性イミンをハイドライド還元剤を用いて不斉還元することにより、一般式 [4]

10

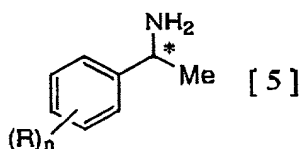
【化2】



15

【式中、Rはフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、Rがフッ素原子でnが1でオルト位を除く。Arはフェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は不斉炭素を表す】で示される光学活性二級アミンに変換し、該二級アミン、またはその無機酸または有機酸の塩を加水分解することにより、一般式 [5]

【化3】



20

【式中、Rはフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、Rがフッ素原子でnが1でオルト位を除く

く。＊は不斉炭素を表す] で示される光学活性1- (フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル) エチルアミンを製造する方法。

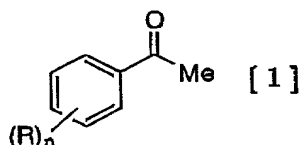
5 【請求項2】 ハイドライド還元剤が水素化ホウ素ナトリウムである請求項1に記載した製造方法。

【請求項3】 無機酸または有機酸が塩酸、臭化水素酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸または光学活性マンデル酸からなる請求項1に記載した製造方法。

10

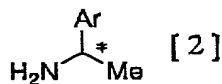
【請求項4】 加水素分解を40℃以上の加温下、金属換算で0.5重量%以下のⅧ族の金属触媒を用いて2MPa以下の水素雰囲気下で行うことを特徴とする請求項1に記載した製造方法。

15 【請求項5】 一般式[3]で示される光学活性イミンが、一般式[1]  
[化4]



20 【式中、Rはフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、Rがフッ素原子でnが1でオルト位を除く】で示されるフルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニルメチルケトンと、一般式[2]

【化5】



25 【式中、Arはフェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、＊は不斉炭素を表す】で示される光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することにより得られる光学活性イミンである請求項1に記載した製造方法。

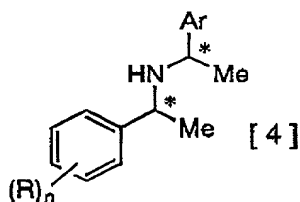
【請求項6】 一般式[3]、[4]または[5]で示される化合物の立体化学

がR体またはS体である請求項1に記載した製造方法。

【請求項7】 一般式〔2〕で示される化合物の立体化学がR体またはS体である請求項5に記載した製造方法。

5

【請求項8】 一般式〔4〕  
〔化6〕

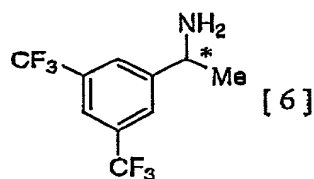


10 【式中、Rはフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、Rがフッ素原子でnが1でオルト位を除く。Arはフェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は不斉炭素を表す】で示される光学活性二級アミンを無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することを特徴とする精製方法。

15

【請求項9】 無機酸または有機酸が塩酸、臭化水素酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸または光学活性マンデル酸からなる請求項8に記載した精製方法。

20 【請求項10】 式〔6〕  
〔化7〕



25 【式中、\*は不斉炭素を表す】で示される光学活性1-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチルアミンを無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することを特徴とする精製方法。

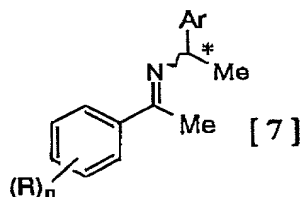
【請求項 11】 有機酸が p-トルエンスルホン酸、光学活性マンデル酸または光学活性酒石酸からなる請求項 10 に記載した精製方法。

5 【請求項 12】 一般式〔4〕で示される化合物の立体化学が R 体または S 体である請求項 8 に記載した精製方法。

【請求項 13】 式〔6〕で示される化合物の立体化学が R 体または S 体である請求項 10 に記載した精製方法。

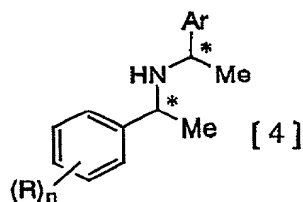
10

【請求項 14】 一般式〔7〕  
〔化 8〕



15 【式中、R はフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、n は 1 から 5 を表し、任意の置換位置をとる。但し、R がフッ素原子で n が 1 でオルト位およびパラ位を除く。Ar はフェニル基または 1 もしくは 2-ナフチル基を表し、\* は不斉炭素を表す】で示される光学活性イミン。

20 【請求項 15】 一般式〔4〕  
〔化 9〕



25 【式中、R はフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、n は 1 から 5 を表し、任意の置換位置をとる。但し、R がフッ素原子で n が 1 でオルト位を除く。Ar はフェニル基または 1 もしくは 2-ナフチル基を表し、\* は不斉炭素を表す】で示される光学活性二級アミン。

【請求項16】 一般式【8】

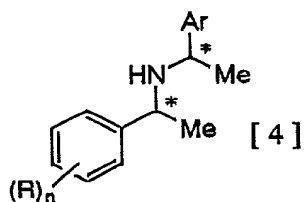
【化10】



- 5 【式中、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、nが1でオルト位およびパラ位を除く。\*は不斉炭素を表す】で示される光学活性1-(フルオロ置換フェニル)エチルアミン。

【請求項17】 一般式【4】

10 【化11】



- 15 【式中、Rはフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、Rがフッ素原子でnが1でオルト位を除く。Arはフェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は不斉炭素を表す】で示される光学活性二級アミンの無機酸または有機酸の塩。

【請求項18】 無機酸または有機酸が塩酸、臭化水素酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸または光学活性マンデル酸からなる請求項17に記載した塩。

20

【請求項19】 式【6】

【化12】





〔式中、\*は不斉炭素を表す〕で示される光学活性1-(3,5-ビスートリフルオロメチルフェニル)エチルアミンの無機酸または有機酸の塩。

- 5 【請求項20】 有機酸がp-トルエンスルホン酸、光学活性マンデル酸または光学活性酒石酸からなる請求項19に記載した塩。

【請求項21】 一般式〔7〕で示される化合物の立体化学がR体またはS体である請求項14に記載した化合物。

10

【請求項21】 一般式〔4〕で示される化合物の立体化学がR体またはS体である請求項15に記載した化合物。

- 15 【請求項22】 一般式〔8〕で示される化合物の立体化学がR体またはS体である請求項16に記載した化合物。

【請求項23】 式〔6〕で示される化合物の立体化学がR体またはS体である請求項19に記載した化合物。

#### ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

- フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニルメチルケトンと光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することにより得られる光学活性イミンをハイドライド還元剤を用いて不斉還元することにより、光学活性二級アミンに変換し、該二級アミン、またはその無機酸または有機酸の塩を加水分解することにより、光学活性 1 - (フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル) エチルアミンが高い光学純度で工業的に簡便で且つ効率良く製造される。また、不斉還元で得られる合成中間体の光学活性二級アミン、または目的化合物の一つである光学活性 1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチルフェニル) エチルアミンを無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することにより、光学活性 1 - (フルオロまたはトリフルオロメチル置換フェニル) エチルアミンがさらに高い光学純度に工業的に簡便で且つ効率良く精製される。このエチルアミンは医薬および農薬の重要中間体である。